

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

359

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Rachid NAJJAR

Né le 15 Décembre 1909, à Métline (Tunisie).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU CANCER PRIMITIF
DE LA VÉSICULE BILIAIRE

Président : M. AUBERTIN, Professeur,

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Rachid NAJJAR

Né le 15 Décembre 1909, à Métline (Tunisie).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU CANCER PRIMITIF
DE LA VÉSICULE BILIAIRE

Président : M. AUBERTIN, Professeur,

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	GREGOIRE.
Clinique urologique	LENORMANT.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
	LAUBRY.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY ...	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	chirurgicale.
DOGNON	Physique.	RICHET	Ophtalmologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Physiologie
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.		Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SOULIE	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.	SUREAU	Obstétrique.
DE GENNES	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
		WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ..
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHE (G.) ..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique
médicale

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
FEY
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT ,agrége Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

En témoignage de mon profond amour.

A MON PERE ET A MES DEUX FRERES

dont les lourds sacrifices ont rendu possibles mes études, je dédie ce modeste travail, faible témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. AUBERTIN

Officier de la Légion d'Honneur

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Necker

*En reconnaissance de l'aide
précieuse qu'il n'a cessé de nous
accorder au cours de la rédaction
de ce travail.*

Et en hommage respectueux.

A MES MAITRES DE LA FACULTE
A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

1936-37

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR A. DELILLE.

1937-38

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. GUILLAIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR DEVRAIGNE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT.

1938-39

MONSIEUR LE DOCTEUR BROCC.

MONSIEUR LE DOCTEUR RAMOND.

1939-40

MONSIEUR LE PROFESSEUR VELTER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVAS-
TINE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE.

INTRODUCTION

Ayant observé, dans le service de M. le Professeur AUBERTIN, un cas de cancer primitif de la vésicule biliaire sans lithiase, nous avons recherché dans la littérature les observations pouvant s'en rapprocher.

On sait en effet, et tous les auteurs sont d'accord, que le cancer de la vésicule biliaire se développe d'une façon presque constante sur une vésicule lithiasique et qu'en tous cas la coexistence de ce cancer avec la lithiase est la règle.

D'autre part cette observation présentait une symptomatologie assez fruste du fait que le cancer n'avait pas formé une tumeur extérieure au foie, mais avait au contraire pénétré à l'intérieur de cet organe s'y développant en quelque sorte à la manière d'un cancer du parenchyme hépatique lui-même, d'où l'absence de tuméfaction palpable cliniquement et, l'impossibilité du diagnostic.

Reprenant les observations les plus récentes de cancer de la vésicule biliaire, nous tenterons d'en tracer un tableau clinique en insistant surtout sur les cas sans lithiase.

OBSERVATION PERSONNELLE

I. — Mme Le Ge..... Ambroisine, âgée de 51 ans, entre dans le service du Professeur AUBERTIN, salle Foucher, le 27 février 1941, sur la demande de son médecin, avec le diagnostic de cholécystite.

Dans ses antécédents on relève en 1932 une poussée de cholécystite fébrile ayant duré un mois environ. Par ailleurs il n'y a aucun antécédent digestif à signaler. La malade qui est mariée a deux enfants bien portants, elle n'aurait jamais eu de fausses couches. Son mari est également en bonne santé.

L'affection qui motive son hospitalisation actuelle a débuté vers le 5 février par une première poussée fébrile (38°5) accompagnée de douleurs dans l'hypocondre droit et de quelques nausées. A partir de ce moment la malade a gardé le lit et s'est mise d'elle-même au régime qui lui avait été prescrit en 1932. Son médecin, appelé au bout d'une semaine de maladie, est frappé par la présence de corps cétoniques dans les urines, et demande son hospitalisation.

Examen à l'entrée. — On se trouve en présence d'une malade pléthorique, accusant quelques nausées ainsi que des douleurs dans l'hypocondre droit, irradiant dans le dos et vers l'aisselle.

L'abdomen est un peu météorisé, la palpation révèle une douleur assez nette au point de Murphy. Le foie déborde les fausses-

côtes de trois travers de doigt environ. Sa limite supérieure est à sa place normale. On ne note aucune modification de sa consistance.

La matité splénique est normale. Le reste de l'abdomen ne présente rien d'anormal.

L'examen des organes thoraciques ne montre aucune modification pathologique. Le cœur bat à 80, il est régulier. On ne trouve aucun signe de cardiopathie. La tension artérielle est à 14-9. Les poumons sont normaux. La langue est un peu saburrale, les dents en bon état.

Il n'y a rien à signaler pour ce qui est du reste de l'examen physique.

La diurèse est très diminuée. La quantité d'urine par 24 h. oscille entre 250 et 600 c.c.

L'examen des urines montre l'absence de sucre et d'albumine. On y trouve cependant des pigments biliaires, de l'urobiline et une quantité notable d'acétone.

La glycémie est de 0,94 0/0, l'urée sanguine est à 0,55.

Une numération globulaire pratiquée le 28 février donne le résultat suivant:

Hb		80 0/0
G.R.		4.620.000
V.G.		0,83
G.B.		15.900

L'examen des lames de sang montre qu'il s'agit d'une polymucléose neutrophile nette.

Les réactions de B.W., Hecht, Kahn, sont négatives.

En présence de cet ensemble symptomatique le diagnostic de

cholécystite est posé et la malade est mise à l'uroformine per os (1,50 gr. par jour).

Le 4 mars on y ajoute XXV gouttes de teinture de Boldo.

Le 7 mars la malade accuse une recrudescence de ses douleurs. En même temps la température qui, depuis son entrée oscillait autour de 37°5 monte à 38°4.

Devant la recrudescence des douleurs on prescrit de l'urotropine (1/4 de mgr matin et soir). Le lendemain la malade constate elle-même l'apparition d'un subictère qui ne cesse de foncer depuis. Le 12 elle se plaint d'une grande fatigue. La constipation est absolue. Dans l'après-midi, elle tombe dans le coma et meurt le 13 à 5 heures du matin.

Autopsie thoraco-abdominale.

Sujet très gras.

Abdomen. — Foie très volumineux (2.100 gr.) parsemé de nodules blanchâtres. Adhérences très marquées du pôle inférieur droit; le carrefour est transformé en un bloc dur; pour extirper, on est obligé d'entamer le pancréas.

A la coupe, zones de stéatose importante, régions congestives, nodules blanchâtres à centre nécrotique, très durs.

— Vésicule biliaire obstruée dans la majeure partie de son étendue. Un peu de boue biliaire dans le fond.

— Le reste du tube digestif est normal.

— Surrénales cadavériques.

— Rate normale.

— Reins normaux: 180 gr. à gauche, 190 gr. à droite.

Petit bassin — Utérus et ovaires normaux. Ovaire gauche d'aspect kystique.

Thorax. — Cœur mou et flasque (350 gr.), surcharge de graisse.

A la coupe parois ventriculaires minces.

— Aorte normale.

— Poumons congestifs.

Pièces prélevées. — 4 fragments de foie, 1 fragment du ventricule gauche, ovaire gauche.

Examen histologique:

La tumeur est constituée par un épithélioma atypique du type dit *carcinome*. La paroi de la vésicule est constituée par du tissu épithéliomateux: des logettes de tissu conjonctif peu épaisses renferment de grandes cellules néoplasiques, irrégulières, généralement polyédriques et très foncées. On ne trouve plus de muqueuse reconnaissable. Dans la profondeur les cellules néoplasiques s'infiltrant dans du tissu conjonctif et du tissu musculaire. Elles ont le même caractère que dans la paroi vésiculaire. Il existe des zones de tissu fibreux bien denses dans lesquelles on retrouve cependant les mêmes cellules néoplasiques atypiques, polyédriques et irrégulières. Il y a des mitoses et des monstruosité nucléaires.

Dans cette zone qui représente la tumeur primitive on ne trouve plus de tissu hépatique reconnaissable.

Les nodules hépatiques secondaires ont la même structure que le noyau primitif; ce sont les mêmes cellules atypiques dans un stroma soit dense et fibreux, soit plus ou moins lâche.

Le tissu hépatique voisin est en dégénérescence grasseuse très marquée avec dissociation de la trabécule.

En un point très limité, au milieu d'un nodule néoplasique atypique (du type dit *carcinomateux*), on trouve deux zones néopla-

siques simulant un acinus et constituées par une couche unique continue de cellules cubiques rappelant les voies biliaires normales. S'agit-il de canaux biliaires normaux englobés dans la masse néoplasique? Cela est peu probable et nous pensons plutôt qu'il s'agit d'un début de néoformations des voies biliaires dans lesquelles les cellules ne sont pas encore atypiques.

Dans les parties éloignées des nodules néoplasiques secondaires le foie présente les mêmes lésions de dissociation trabéculaire et d'atrophie progressive des cellules qui frappaient au voisinage des nodules. Les cellules qui ne sont pas en dégénérescence graisseuse sont plus ou moins atrophiées et sont surchargées de pigments ferriques en quantité importante. Un grand nombre de cellules n'ont plus de noyau colorable, d'autres ont un petit noyau picnotique.

Les autres organes ne présentent rien de particulier sauf le myocarde qui présente une dégénérescence et une incolorabilité des noyaux et qui peut être tenu éventuellement pour responsable de la mort subite.

CAS AVEC LITHIASE

II. — MOREL (Ch.) et DAUNIC (P.). Note sur un cas de cancer de la vésicule biliaire simulant *le cancer massif* du foie. (Gaz. Méd. Chir. de Toulouse, XXIII, 1891, pp. 273-275.)

Jeanne L..., 62 ans, journalière, entre le 1^{er} août 1891 à l'Hôtel-Dieu de Toulouse.

Sa mère est morte d'un cancer du globe oculaire propagé à la face. Son père rhumatisant, est mort à 60 ans. Rien dans ses antécédents personnels sauf une typhoïde à 20 ans.

Elle vient à l'hôpital parce que, depuis six mois environ, elle éprouve dans la région hépatique des douleurs fréquentes avec irradiations vers les lombes et la partie inférieure de l'abdomen.

Elle est pâle, déjà cachectique; pourtant elle ne dit pas avoir maigri; le ventre est légèrement ballonné. La percussion montre nettement que le foie déborde les fausses-côtes de trois travers de doigts. Par la palpation, on sent son bord antérieur un peu épaissi, mais ne présentant aucune irrégularité. L'hypertrophie du foie ne porte que sur le lobe droit; l'appétit est conservé, pas d'ascite, pas d'ictère.

Le teint cachectique jaune paille de la malade indiquait qu'elle était atteinte d'une néoplasie maligne. Aussi avons-nous porté le diagnostic de « cancer du foie ».

Elle succombe le 11 novembre.

A l'ouverture de l'abdomen, on trouve une masse blanchâtre, de consistance squirreuse, qui paraît se continuer avec le lobe droit du foie. En avant elle est très adhérente aux fausses-côtes et en bas au côlon transverse. Par son bord interne, elle adhère au grand cul-de-sac de l'estomac, du duodénum, du côlon.

On dissèque cette tumeur que l'on enlève avec le bord inférieur du foie, auquel elle adhère de la façon la plus intime et on ne voit rien rappelant la vésicule biliaire. C'est seulement en faisant une section de la tumeur qu'on trouve cette vésicule enfouie au milieu de la masse lardacée qui constitue la tumeur: ses parois se confondent avec le néoplasme, sa cavité est complètement remplie de calculs très volumineux. Au voisinage immédiat de la vésicule, la néoplasie envahit le tissu hépatique par contiguité. Cet aspect démontre que nous sommes en présence d'un cancer primitif de la vésicule biliaire; cet épithélioma, comme cela est fréquent, a été le point de départ de noyaux secondaires dans le parenchyme hépatique; en outre, ce qui est beaucoup plus rare, il s'est propagé à la capsule du foie, au péritoine voisin, et a produit l'énorme tumeur que nous venons de décrire.

III. — GUIBAL 1926. (*forme pseudo-lithiasique*)

Mme W..., 51 ans, un enfant.

En 1919 premières crises violentes de coliques hépatiques, elles cessent jusqu'en mai 1923, puis se répètent de plus en plus souvent jusqu'en décembre, date à laquelle la malade se décide à entrer à l'hôpital.

Amaigrissement et asthénie intenses, ictère par rétention avec décoloration des selles. Les crises douloureuses sont presque subin-

trantes, elles s'irradient vers l'épaule droite. Le foie déborde les fausses-côtes et la vésicule est perceptible sous forme d'une masse de la taille d'une mandarine dure et douloureuse.

Le 7 décembre, intervention (Prof. MICHEL) : incision transversale, la vésicule volumineuse fait saillie sous le bord du foie, le fond est épaissi et lardacé, au niveau du col existe une masse d'apparence cancéreuse; cholécystectomie rétrograde.

Suites opératoires normales et apyrétiques.

Le 25 décembre, apparition d'ascite.

Le 30 décembre, une ponction retire environ cinq litres de liquide lactescent chyleux.

La malade qui s'alimente régulièrement quitte le service et ne donne plus de ses nouvelles. La vésicule est longue de 15 cm. et large de 6 cm., à la coupe le fond lardacé présente une épaisseur de 1 cm., il est occupé par un volumineux calcul de la taille d'une noix; la vésicule contient d'autres calculs plus petits et de la bile noirâtre et épaisse.

La muqueuse paraît profondément ulcérée au niveau du fond du cholécyste, cette ulcération a l'aspect classique des lésions néoplasiques; un examen histologique pratiqué par le Docteur MORLOT vint confirmer le diagnostic :

« La vésicule biliaire présente un cancer primitif de son fond, épithélioma cylindrique à cellules petites infiltrées sans ordre. Ce cancer a les dimensions d'une pièce de cinq francs, son centre est fortement nécrosé. Enfin, il existe des lésions surajoutées d'infection diffuse avec amas leucocytaire par places. La région du canal cystique ne présente rien d'anormal, seuls les ganglions du voisinage paraissent déjà intéressés par l'envahissement néoplasique. »

IV. — SALMON 1930 (*forme tumorale*). — Mme Grun..., 49 ans, entre dans le service du Professeur CARNOT le 26 juin 1929, pour des crises douloureuses dans l'hypocondre droit.

Depuis 8 ans déjà, elle est sujette à des crises de coliques hépatiques, dont l'une, en avril 1929, a été suivie d'un ictère, qui persista 15 jours environ. L'état général a décliné à la suite de ce dernier épisode et il existe lors de l'entrée une asthénie profonde.

Examen clinique. — La malade est un peu amaigrie; il y a une pigmentation brune de l'abdomen, mais aucune trace d'ictère. L'abdomen est souple dans toute son étendue, ce qui permet de sentir parfaitement une masse dure débordant le rebord costal droit d'un travers de main environ. On reconnaît, vers la ligne médiane et tout à fait en dehors le bord inférieur du foie, mais à la partie moyenne il existe une masse arrondie, douloureuse même à une percussion superficielle. Il semble s'agir de la vésicule augmentée de volume. Il n'existe par ailleurs aucun autre trouble.

Le tubage duodénal est pratiqué : l'épreuve de Meltzer-Lyon ne provoque pas d'écoulement de bile B, il n'y a pas de sang dans le liquide duodénal.

L'examen radiographique de la région vésiculaire montre, sans préparation préalable, une ombre ovale visible au-dessus de l'ombre hépatique. Cette ombre surajoutée de la dimension d'un gros œuf de poule, a des contours nets, réguliers et d'une densité moindre en son milieu. Cette ombre correspond à la projection de la tuméfaction ligneuse que l'on peut déplacer latéralement, très légèrement. Elle peut être interprétée comme une vésicule biliaire à parois très épaissies et contenant très vraisemblablement des boues

biliaires de densité assez élevée. On fait une cholécystographie en administrant le tétraïode par voie intra-veineuse: sur 3 clichés pris 8 h., 16 h. et 24 h. après l'injection, la vésicule ne s'injecte pas. Il en est de même en administrant le tétraïode par voie buccale.

Evolution. — L'état général s'aggravait, la température oscillait autour de 38°, le poids de la malade passait en trois semaines de 66 kil. 300 à 63 kil. 600, on décide le passage dans le service du professeur HARTMANN, où le docteur BERGERET pratique une laparatomie exploratrice: il découvre un foie contenant de nombreux noyaux nettement arrondis, un peu déprimés en leur centre et occupant toute la surface de l'organe: la vésicule biliaire de la grosseur d'un œuf est d'aspect normal mais il existe entre le fond de l'organe et le foie, un gros noyau qui les soude intimement l'un à l'autre. En présence de telles lésions l'abdomen est refermé sans autre intervention.

Dans les jours suivants la cachexie augmente rapidement; la tumeur abdominale s'étend et devient de plus en plus dure. Des vomissements se produisent, rendant l'alimentation difficile. La mort survient le 30 août.

Autopsie. — On retire un foie bourré de noyaux néoplasiques secondaires. La vésicule est un peu augmentée de volume, ses parois sont épaissies et indurées. Sa cavité est emplie de nombreux petits calculs noirâtres.

Les autres organes sont normaux; nulle part ailleurs il n'y a de métastases néoplasiques.

Histologiquement, il s'agit d'un épithélioma typique: on trouve de nombreuses cellules géantes avec noyaux en mitose. La paroi est envahie dans toute son épaisseur.

V. — SALMON 1930 (*forme ictérique*). — M. Roup, 66 ans, journalier, entre dans le service du Professeur GILBERT à la fin de mai 1925 pour un ictère dont le début remonte à un mois.

Le sujet ressentait depuis 3 mois déjà, un prurit généralisé, assez intense, pour empêcher le sommeil; puis, peu à peu, apparut une asthénie qui, s'aggravant de jour en jour, obligea à un arrêt du travail. Un mois et demi après ce début survint un ictère qui se généralisa et devint franc en huit jours environ, cependant qu'apparaissaient des douleurs gastriques, peu intenses, mais continus, irradiant vers l'épaule droite.

A son entrée dans le service de médecine, il a un ictère franc, jaune foncé, avec urines noirâtres et selles complètement décolorées. Une réaction de Wassermann pratiquée dans le sang a été positive, un traitement au cyanure de Hg est aussitôt commencé : mais alors l'ictère augmente très rapidement et devient extrêmement foncé.

Le 17 juin, puis le 19 et le 23, se produisent des frissons avec brusques élévations de température à 39°3, 39°, 39°9.

L'état général déclinant, l'ictère augmentant d'intensité, l'intervention chirurgicale est envisagée et le malade est passé dans le service du Professeur HARTMANN.

Examen clinique. — A ce moment le sujet est jaune foncé, amaigri, asthénique, anorexique. Le prurit est intense. Le pouls bat à 60 à la minute, la T est de 38°.

La moitié supérieure de l'abdomen est douloureuse à la palpation: région sus-ombilicale, creux épigastrique, hypocondre droit. On sent le foie qui déborde le rebord costal de trois travers de doigt environ, alors que son bord supérieur est en situation nor-

male. La vésicule biliaire n'est pas perceptible sous le bord du foie. Il n'y a ni ascite, ni circulation veineuse collatérale.

L'examen du sang montre :

— Temps de saignement: 2'30".

— Temps de coagulation: 9'.

— Hb: 70 0/0.

— Globules rouges: 3.000.000.

— Globules blancs: 16.000 dont 68 0/0 de polynucléaires.

— Résistance globulaire: hémolyse commençante: 4 0/00;
hémolyse totale: 3 0/00.

— Sérum: fortement coloré par la bile.

Antécédents. — A 20 ans cet homme a séjourné aux colonies, où il aurait eu du paludisme et de la dysenterie; mais surtout en 1920 il a déjà eu un ictère identique à l'état actuel, ayant débuté par une crise de douleurs abdominales vives, s'étant accompagnée de prurit et ayant duré 40 jours.

Intervention (29 juin 1925). — L'abdomen contient un peu de liquide d'ascite. L'épiploon est remonté au-dessus de la face convexe du foie à laquelle elle adhère; on décolle et l'on aperçoit une vésicule biliaire volumineuse de la grosseur d'une mandarine, dure, blanche, rigide, ayant nettement l'aspect cancéreux. Etant donné l'état général très médiocre du patient on referme sans aller plus loin.

Mort le 1^{er} juillet 1925. L'autopsie n'a pu être pratiquée.

VI. — SALMON 1930 (*forme pseudo-lithiasique*). — Mme de R..., 78 ans, a un passé de lithiasique. Il y a 47 ans elle a eu une crise de coliques hépatiques au moment d'un accouchement.

Depuis, se sont produites des crises gastriques fréquentes, avec vomissements, particulièrement vives en 1910, où elles nécessitèrent des piqûres de morphine. Nouvelle crise en 1915. En janvier 1925, crise fébrile. Après aucun de ces paroxysmes il n'y a eu d'ictère. Ces douleurs se déclanchent surtout après des voyages ou des écarts de régime. En septembre 1925 crises particulièrement vives, augmentées encore en octobre et accompagnées de T à 39°. En novembre, la malade a une sensation violente de torsion dans l'hypocondre droit, la fièvre est largement oscillante, il y a des frissons.

La malade est opérée le 12 novembre par le Professeur GOSSET.

Compte rendu opératoire. — Incision latérale droite. On voit une grosse vésicule adhérente à l'angle droit du transverse; on la libère. Elle comprend deux segments très distincts: le col, très dilaté et contenant des calculs, et au contraire le fond très dur. On ponctionne, il ne vient rien. Cholécystectomie du fond vers le col, on a l'impression que le fond est dégénéré. La vésicule ouverte contient une quantité de calculs à facettes.

Examen histologique. — Epithélioma cylindrique atypique, riches en mitoses et en atypies nucléo-protoplasmiques. Les boyaux néoplasiques fusent dans la paroi et infiltrent jusqu'à la tunique péritonéale. L'épithélioma occupe tout le fond de la vésicule. Il est largement ulcéré et d'une friabilité extrême.

Au niveau du corps de la vésicule biliaire la muqueuse est atrophiée, les replis sont effacés, la celluleuse est au contraire hypertrophiée et infiltrée de nodules inflammatoires.

En somme: Cholécystite calculieuse avec transformation épithéliomateuse du fond de la vésicule.

VII. — SALMON 1930 (*forme pseudo-lithiasique*). — Mme Rey, 55 ans, est opérée à la suite de plusieurs crises de coliques hépatiques, le 16 décembre 1924.

Sa vésicule est apportée au laboratoire de la clinique chirurgicale de la Salpêtrière. Elle est un peu plus grosse que normalement et contient de très petits calculs baignant dans une bile épaisse et mêlée de pus.

Histologiquement. — Epithélioma atypique de la vésicule, formé par de fines travées d'éléments indifférenciés mais riches en mitoses et en atypies nucléo-protoplasmiques. Les travées néoplasiques infiltrent la totalité de la paroi vésiculaire; l'épithélium de revêtement a complètement disparu.

VIII. — SALMON 1930 (*forme latente*). — Mme Jol..., 75 ans, était soignée à l'Hôpital Necker pour mal-de-Pott et paraplégie; elle meurt le 27 décembre 1919, sans avoir jamais eu aucun signe vésiculaire, hépatique ou digestif.

Autopsie. — Foie de taille normale. La vésicule biliaire, de la grosseur d'un œuf de poule, est en sablier. A l'ouverture on remarque l'épaississement des parois et surtout la division en deux loges à peu près égales, séparées par un bourrelet de la paroi; dans la poche du fond existent de nombreux calculs de teinte grisâtre, dans la poche voisine du col des calculs noirâtres; on note dans le foie quelques petits noyaux cancéreux et l'on en trouve également dans la rate.

La lésion vertébrale examinée n'est pas de nature néoplasique.

Histologiquement: épithélioma typique: la musculature est sil-

lonnée de nombreux cordons formés d'éléments riches en monstruosités cellulaires.

Dans la rate on trouve des cellules cancéreuses dans la lumière d'une grosse veine, et près du hile de l'organe de petits boyaux de cellules cancéreuses avec réaction fibreuse.

IX. — SALMON 1930 (*cancer de la vésicule biliaire après cholecystostomie*). — Mme Coq..., était suivie par GILBERT et le Professeur agrégé CHALEROL pour une lithiase ancienne. En 1916, elle fait une crise douloureuse avec fièvre élevée et l'on sent sous le rebord costal droit une grosse vésicule très sensible à la palpation. Le diagnostic de cholécystite suppurée est posé et l'on décide l'intervention, après quelques hésitations à cause d'une arythmie assez marquée. Le P^r GOSSET pratique une cholécystostomie: il s'écoule de la vésicule une bile épaisse mêlée de pus. Il persiste pendant un an une fistule biliaire.

Pendant huit ans la santé resta parfaite, puis en 1926, la malade, âgée de 78 ans, ressentit de nouveau des douleurs dans l'hypocondre droit. Le P^r agrégé CHABROL constata alors une induration de la peau au niveau de la cicatrice et dans la profondeur une tumeur de la grosseur d'une mandarine faisant corps avec le foie; à n'en pas douter il s'agissait d'une néoplasie développée sur la cicatrice de cholécystostomie.

La mort survint trois semaines plus tard par congestion pulmonaire.

X. — SALMON 1930 (*état précancéreux de la muqueuse vésiculaire*). — Mme Chal..., 43 ans, souffre depuis 17 ans à l'hypocondre droit et au creux épigastrique. Ce sont des douleurs plus

ou moins vives survenant sans horaire fixe, mais principalement après les repas. Depuis 4 ans, ces douleurs ont des irradiations nettes dans le dos, vers l'épaule droite et le bras droit; elles durent deux à trois heures, ne sont jamais suivies d'ictère mais après les paroxysmes, la malade a constaté parfois des selles tout à fait décolorées et des urines très foncées. La dernière crise s'est accompagnée de frissons et vomissements de bile. Depuis six mois, il y a une anorexie marquée pour les graisses; il n'existe pas d'amaigrissement notable.

Examen clinique. — On perçoit sous le rebord costal droit une masse rénitente le dépassant de trois travers de doigt: cette masse est mate et ne donne pas de contact lombaire. L'examen radiologique montre un estomac ptosé, descendant à cinq travers de doigt au-dessous des crêtes iliaques, il y a hypotonie gastrique et hypopéristaltisme. Le bulbe duodénal est irrégulier et gros; le transit se fait lentement. On ne note pas de douleur à la pression.

La malade est opérée le 16 septembre 1927, par le D^r PETIT-DUTAILLIS.

Examen de la pièce opératoire. — Vésicule calculeuse (28 calculs). Lésions irrégulières de la muqueuse, lésions du chorion. Diverticules de Luschka très nombreux. Formations adénomateuses intra-musculaires. Infiltration inflammatoire disséminée dans toute la paroi. Il semble s'agir d'un état « précancéreux » de la muqueuse.

XI. — SALMON 1930 (*état précancéreux de la muqueuse vésiculaire*). — Mme Gr..., 53 ans. Histoire clinique d'une cholécystite chronique lithiasique.

Opération faite par le D^r CHARRIER, le 28 février 1928.

Examen de la pièce. — Vésicule « Strawberry » avec nombreux noyaux adénomateux disséminés dans toute la paroi. Dans la région du fond, prolifération épithéliale avec quelques rares monstruosité cellulaires.

XII. — PÉTRIDIS 1931 (*forme ictérique*). — Mme Hélène..., âgée de 50 ans entre dans notre service le 17 avril 1928.

Antécédents. — Quatre grossesses dont la 4^e gémillaire et une fièvre typhoïde, il y a quatre ans.

Maladie actuelle. — Depuis trois ans, douleurs à l'épigastre, rayonnant à l'épaule droite et accompagnées de vomissements. Ce syndrome survenait par crises plus ou moins fréquentes, de durée de un à deux jours et parfois plus. Depuis six mois, l'ictère qui, léger au début, devient avec le temps de plus en plus intense. Il est à noter que depuis l'apparition de l'ictère, le complexus symptomatique plus haut mentionné n'a plus reparu. Malgré différents traitements qu'elle a suivis, l'ictère n'a pas rétrocedé, tout au contraire, il est devenu plus foncé. En même temps, sensation de faiblesse et amaigrissement. C'est cet état inquiétant qui l'obligea à rentrer à l'hôpital.

Région malade. — A l'inspection, rien à noter en dehors de l'ictère généralisé au corps entier. A la palpation, nous trouvons nettement proéminent sous le rebord costal, le bord inférieur du foie. L'épigastre est douloureux, la région de la vésicule biliaire étant beaucoup plus douloureuse. On y trouve une tuméfaction profonde du volume d'un œuf de poule, dont on ne peut pas délimiter les contours, de consistance dure, qui s'étend du rebord

costal jusqu'au niveau de l'ombilic à peu près, et fuyant sous nos doigts.

Examen du sang. — Hématies: 4.000.000; leucocytes 11.400.

Formule leucocytaire. — Lymphocytes: 8 %; formes de transition 12 %; polynucléaires: 80 %.

Urines. — Traces d'albumine, pigments biliaires en abondance, sels biliaires.

La température a rarement dépassé 37° sans jamais atteindre 38°.

Diagnostic clinique. — *Ictère généralisé consécutif probablement à l'obstruction du cholédoque.*

Opération. — Le 28 avril 1928: Incision atypique de Kehr. Nous trouvons le foie cirrhotique, plus petit qu'à l'état normal et dur, et la vésicule biliaire ratatinée et couverte d'anciens exsudats épais qui la rendent méconnaissables, et de couleur blanchâtre. Nous incisons le lit de la vésicule biliaire en plein parenchyme hépatique pour l'extirper. Pendant nos manœuvres, la vésicule biliaire se déchire et il en sort une substance charnue qui paraît de nature néoplasique maligne. Ablation de la vésicule biliaire. Nous explorons le cholédoque et nous trouvons dans sa portion rétro-duodénale un calcul dont le diamètre est de 0 m. 025 et que nous enlevons après de longues manœuvres de désenclavement.

Examen macroscopique. — La vésicule est petite, ratatinée, à parois épaissies, probablement à la suite d'inflammations antérieures répétées. Sa cavité est remplie d'une *masse charnue bourgeonnante*, donnant l'impression d'être de *nature néoplasique maligne*. Mêlés à ces bourgeons charnus coexistent des calculs très

petits, typiques, biliaires. De cet examen sommaire nous avons l'impression qu'il s'agit: 1° d'une néoplasie maligne de la vésicule biliaire; 2° de lithiase biliaire. En somme nous nous trouvons en présence d'un *calculo-cancer*.

Diagnostic post-opératoire. — I. *Ictère foncé généralisé dû à l'obstruction du cholédoque par un calcul.* II. *Tumeur néoplasique maligne de la vésicule biliaire (calculo-cancer de la vésicule biliaire).*

Suites opératoires. — Shock très intense dont la malade n'a pas pu se relever. Mort la nuit.

Voici le rapport de l'examen histologique que je dois à l'amabilité du Professeur ASKANASY, de Genève:

À la coupe. — La paroi vésiculaire présente une infiltration, de sorte que toute la paroi avec les excroissances verruqueuses peut offrir une épaisseur de 19 à 20 mm. On peut enlever de la section du néoplasme des masses friables assez fermes rappelant les masses qu'on peut détacher d'un carcinome pavimenteux.

Au microscope. — On reconnaît sur la musculature de la vésicule la formation d'un large tissu néoplasique. On y distingue dans un stroma fibreux peu abondant des formations épithéliales variées composées de cellules cylindriques. Les formations sont en partie d'aspect glandulaire, en partie de traînées solides. L'épithélium des formations glandulaires est irrégulier, à cellules à noyaux vésiculaire, parfois pluristratifié. Par endroits, l'épithélium s'enfonce dans la lumière sous forme de bourgeons, d'arcades ou de réseaux. Par places, les amas épithéliaux pénètrent jusque dans la tunique fibreuse.

Diagnostic anatomique. — Adénocarcinome de la vésicule biliaire.

(S) P^r ASKANAZY

XIII. — PÉTRIDIS 1931 (*forme tumorale*). — Mme Marie C..., âgée de 60 ans, Grecque de l'Asie Mineure, entre dans notre Service le 25 juin 1928.

Antécédents personnels. — Aucune maladie jusqu'ici. Trois grossesses, pas d'avortements, trois accouchements normaux. Trois enfants mâles bien portants.

Maladie actuelle. — Depuis trois mois, douleur à l'hypocondre droit, peu intense mais continue. En même temps la malade s'est aperçue d'une *tuméfaction* à l'épigastre, qui depuis lors n'a pas cessé d'augmenter. Elle n'a jamais eu ni vomissements ni diarrhée.

Etat général. — Faciès pâle et abattu. Rien à noter du côté du cœur, des poumons et des différents systèmes organiques.

Région malade. — Etage supérieur de l'abdomen et base de l'hémithorax droit. — Limites supérieures du foie abaissés 7° et 8° côtes. Tout l'espace compris entre le rebord costal droit en haut et l'E. I. A. S. en bas, est occupé par une tumeur volumineuse, dont la matité se confond avec celle du foie. La tumeur en question est d'une dureté ligneuse, elle offre des surfaces lisses et unies, sur lesquelles glissent les parois abdominales, elle présente une certaine mobilité latérale, mais elle n'est pas nettement délimitable à cause de la contracture des parois abdominales. Elle est douloureuse à la pression, ainsi que les espaces intercostaux correspondant à la matité hépatique. De ces constatations nous concluons qu'il s'agit du foie ptosé, probablement cirrhotique, et non pas du rein droit comme on a cru cliniquement et radiologiquement avant l'entrée de la malade dans notre Service. Il faut ajouter que l'examen des urines a été négatif et n'a apporté au-

cun élément en faveur d'une lésion rénale. La localisation la plus probable de l'affection est la localisation hépatique.

Pendant les 9 jours d'hospitalisation dans notre Service, qui ont précédé l'opération, la température oscillait constamment entre 36°5 et 38°1. Etat général le même, abattu. Aucune amélioration.

Examen du sang. — Hématies: 4.800.000. Leucocytes: 18.600. Hémoglobine: 0,50, valeur globulaire: 0,52.

Formule leucocytaire	}	Lymphocytes	14 %
		Formes de transition.	6 %
		Polynucléaires.	80 %

Opération. — Le 4 juillet 1928. Incision transversale de Sprengel. Après ouverture du péritoine, nous trouvons le foie augmenté de volume et sensiblement abaissé, à surfaces lisses et unies et de couleur rouge foncé. Sur sa face convexe nous découvrons près de son bord antérieur une petite surface dure que nous ponctionnons sans résultat. Nous l'incisons au bistouri et nous trouvons une masse blanchâtre, de consistance charnue, nettement délimitée du parenchyme hépatique environnant, et donnant l'impression d'un néoplasme malin, probablement cancer. On referme sans aller plus loin.

Diagnostic post-opératoire. — *Cancer du foie* (primitif? Secondaire?)

Suites opératoires. — La malade a survécu trois mois et demi, 105 jours exactement. Pendant ce temps, fièvre continue 37°-38°, légère tachycardie et légère amélioration de l'état général pendant les sept premières semaines contre toute attente. Ensuite l'état général a empiré progressivement. Mort par cachexie cancéreuse.

Protocole de l'autopsie. — A l'inspection du cadavre nous constatons dans la moitié droite de l'abdomen une tuméfaction proéminente se dessinant sous la peau du ventre qui est excavé partout ailleurs. A la palpation nous constatons que cette tumeur est du volume de la tête d'un fœtus à terme, qu'elle est lisse, unie, nettement délimitable en bas et latéralement, mais pas en haut, où elle semble se confondre avec le foie et de consistance charnue. A l'ouverture de l'abdomen, aucun signe d'inflammation péritonéale. Estomac, intestin grêle et gros intestin: rien à noter.

Foie. — Ce qui attire tout de suite notre attention, c'est une tumeur d'aspect blanchâtre, de forme irrégulièrement cylindrique et donnant l'impression de se continuer avec le lobe droit du foie sous et près de son bord antérieur. Cette tumeur nous fait penser à une tumeur probable de la vésicule biliaire énormément augmentée de volume et méconnaissable à cause des altérations profondes qu'elle a subies. Nous incisons la tumeur en question le long de son grand axe. Nous entrons alors dans une petite cavité qui contient de très nombreux calculs. Donc la tumeur en question n'est autre que la vésicule biliaire totalement infiltrée par le cancer qui s'est propagé même au bord antérieur du lobe droit du foie.

Diagnostic post-nécrotique. — Tumeur néoplasique maligne (cancer) de la vésicule biliaire qui s'est propagé à la partie voisine du parenchyme hépatique près du bord antérieur du lobe droit du foie.

Examen histologique (P^r ASKANAZY). — Au microscope: coupe de la vésicule biliaire: l'épithélium de la muqueuse est dans presque toutes ses parties détruit et remplacé par un tissu de granulation plus ou moins dense. A un seul endroit l'épithélium existe

encore et il se compose nettement de cellules pavimenteuses. Irrégulièrement disséminés dans toutes les couches de la paroi, il y a des nids ou des traînées de cellules néoplasiques qui ont par places l'aspect d'un carcinome solide et qui forment à d'autres parties des globes épidermiques. On voit toujours à côté d'un carcinome solide un carcinome pavimenteux qui se compose de cellules spino-cellulaires et qui forment par-ci par-là des globes épidermiques au début. Au milieu de la paroi il y a une grande artère dont la lumière est remplie par une masse thrombosique.

Coupe d'une métastase du foie. — Dans le tissu hépatique, on voit des nids ou des traînées de cellules carcinomateuses, plus souvent sous forme d'un carcinome solide à grandes cellules, le protoplasme clair, par place vacualisé, les noyaux hyperchromatiques, quelquefois vacualisés. A côté de ces nids, on voit aussi des endroits de carcinome pavimenteux à cellules spino-cellulaires et à globes épidermiques. Autour de cette métastase carcinomateuse, il y a un tissu fibro-conjonctif avec larges foyers graisseux.

Coupe du foie. — Un peu de dégénérescence graisseuse, la graisse est irrégulièrement distribuée, par places, au centre ou à la périphérie des nodules.

Coupe du pancréas. — Sans altérations épithéliales.

Diagnostic anatomique. — Carcinome solide et pavimenteux de la vésicule biliaire avec métastases multiples dans le foie.

(S) Prof. ASKANAZY.

XIV. — LANGERON ET DANÈS 1937 (*forme ictérique*). — Femme de 78 ans, lithiase hépatique ancienne, ictère par rétention datant de trois mois, pas de tumeur perceptible, paraplégie

flasque. — Autopsie: lithiase vésiculaire et cholédocienne, vésicule néoplasique, noyaux secondaires du foie.

Mme G..., 78 ans (1933, F₂, 169), entre à la Charité le 9 novembre 1936, pour faiblesse des jambes et ictère datant de 3 mois.

Mariée, un enfant mort-né, appendicectomie 1910. Depuis l'âge de 40 ans, nombreuses coliques hépatiques sans ictère.

Vers le 15 juillet 1933, crises de coliques hépatiques subintrantes, qui obligent la malade à garder le lit pendant 15 jours.

Au début d'août, apparition, sans douleur, d'un ictère qui persiste du moment de l'entrée à l'hôpital. D'après la malade cet ictère serait variable dans son intensité, les selles habituellement décolorées, seraient parfois colorées, les urines hypercolorées.

La malade se plaint en outre, de paralysie des membres inférieurs apparue le 1^{er} novembre 1933.

A l'examen, le 9 novembre 1936, on constate : Un ictère franc, cutanéomuqueux, décoloration des matières, urines foncées, prurit intense avec nombreuses lésions de grattage.

Foie ne débordant pas les fausses-côtes, rate non perçue, vésicule non perceptible, région sous-hépatique sensible à la palpation, œdème bi-malléolaire.

Nombreuses ecchymoses spontanées.

Température normale.

L'examen du système nerveux met en évidence des signes importants :

Une impotence motrice complète des membres inférieurs: ceux-ci ne peuvent quitter le plan du lit.

Des fourmillements et des douleurs assez mal caractérisées, qui paraissent peu intenses dans les membres inférieurs.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis.

Le réflexe cutané plantaire se fait en extension, des deux côtés.

Il semble bien exister des troubles de la sensibilité objective, mais l'état psychique de la malade rend l'interprétation aléatoire. Les membres supérieurs ne sont pas paralysés; les réflexes tendineux sont faibles.

Rien au cœur, tension: 16-9 (VAQUEZ).

Pigments et sels biliaires dans les urines, pas d'albuminurie.

La ponction lombaire montre un liquide clair, tension 20 en position assise; la compression jugulaire montre l'absence de blocage. Albumine: moins de 20, moins de 1 lympho (NAGEOTTE).

Un examen de sang montre une anémie modérée avec polymucléose :

Hématies	3.120.000
Leuco.	12.000
Poly.	83
Lympho.	15
Grands mono.	2

Le 24 novembre 1936, hémorragie intestinale abondante de sang noir, mort.

Autopsie. — Calculs de la vésicule. Celle-ci est dure, apparemment néoplasique, calcul du cholédoque; volumineux ganglions durs du hile. Noyaux secondaires dans le foie. Celui-ci est très augmenté de volume, gorgé de bile.

XV. — LANGERON et DANÈS 1937 (*forme ictérique*). — Femme de 72 ans, ictère chronique par rétention, insuffisance hépatique grave à formes hémorragiques. — Autopsie: néoplasme de la vésicule propagé au foie, lithiasé vésiculaire.

Mme C..., 72 ans (1936, F₂, 84) entre à la Charité le 7 novembre 1936, dans un état très grave d'insuffisance hépatique.

Malgré l'état grave, l'interrogatoire permet d'apprendre que l'ictère a débuté brusquement sans douleur, il y a deux mois; il n'est pas variable.

L'examen montre:

Un ictère, très foncé, cutanéomuqueux, les selles sont décolorées, les urines, très brunes contiennent des sels et des pigments biliaires; nombreuses lésions de grattage, prurit intense.

Nombreuses ecchymoses spontanées.

Langue rôtie, lèvres fuligineuses.

Le foie ne paraît pas augmenté de volume, la région sous-hépatique n'est pas douloureuse à la palpation; on perçoit, dans la profondeur, sous la face inférieure du foie, une tuméfaction dure, imprécise, qui paraît être la vésicule. La rate n'est pas perceptible. Il n'existe aucune circulation collatérale. Etant donné l'état de la malade, il n'est pratiqué aucune recherche complémentaire.

Décès le 10 novembre 1936. — Autopsie: très gros foie gorgé de bile, pesant 2 kilos: nombreux noyaux de généralisation intra-hépatique, volumineuse masse ganglionnaire dure, hilaire. La vésicule est constituée par une volumineuse masse aux parois épaissies, à la cavité très réduite presque virtuelle, dans laquelle on trouve quatre calculs. Cette masse est très dure, très adhérente à la face inférieure du foie.

L'estomac, l'intestin, le pancréas ne présentent rien d'anormal macroscopiquement.

Les poumons, — le cœur, — les reins, les capsules surrénales paraissent normaux.

XVI. — LANGERON ET DANÈS (*forme pseudo-lithiasique*).

— Femme de 71 ans, nombreuses coliques hépatiques dans les antécédents, calculs trouvés à plusieurs reprises dans les selles, depuis 6 mois, douleurs sourdes de l'hypocondre droit, amaigrissement, exclusion radiologique de la vésicule biliaire; absence de bile B au tubage duodénal. Laparatomie: cancer de la vésicule biliaire propagé au foie.

Femme de 71 ans, vient consulter en mars 1935, quatre enfants, dont 3 vivants, bien portants. Coliques hépatiques depuis l'âge de 26 ans, apparues peu après le premier accouchement; nombreuses crises ultérieures entre 26 et 50 ans, âge auquel se produit la ménopause. Entre 50 et 65 ans, disparition totale des crises, mais persistance de troubles dyspeptiques hyposthéniques dès que la malade fait un écart de régime (repas copieux, ingestion de graisses, de gibier, de sauce mayonnaise).

Entre 65 et 70 ans, plusieurs crises franches de coliques hépatiques avec élimination de calculs dans les selles. Depuis six mois, amaigrissement de 10 kilos, malgré un appétit encore suffisant, et apparition de douleurs sourdes, constantes, très pénibles, de l'hypocondre droit; il n'existe plus de paroxysmes violents, mais les douleurs sont surtout gênantes par leur continuité, elles ne sont pas influencées par les repas, ni calmées par les analgésiques habituels; le traitement classique de la lithiase vésiculaire reste sans effet.

L'examen, le 28 mars 1935, montre que la région vésiculaire est très douloureuse à la palpation, le bord inférieur du foie n'est pas perçu, mais la palpation est gênée par la contracture musculaire et par l'adiposité encore importante.

Le reste de l'examen est négatif, pas de subictère; les urines ne contiennent pas d'éléments anormaux, et en particulier pas de sels biliaires, pas de pigments biliaires; traces normales d'urobiline.

Tension: 15-8. T. R.: négatif.

Différents examens sont pratiqués.

Radioscopie pulmonaire: image thoracique normale.

Radiographie de la vésicule biliaire après ingestion de Tioriod: pas d'opacification de la vésicule biliaire.

Transit gastro-duodénal: rien d'anormal.

Lavement baryté: remplissage normal du côlon.

Tubage duodénal: présence de biles A et C, absence de bile B, malgré plusieurs instillations de sulfate de magnésie.

L'intervention chirurgicale est acceptée; elle montre une vésicule doublée de volume, très dure, de surface irrégulière, bosselée, adhérente dans la profondeur, nombreux noyaux métastatiques sur la face supérieure du foie.

La malade est perdue de vue; nous apprenons son décès six mois plus tard.

CAS SANS LITHIASE

XVII. — SALMON 1930 (*forme dyspeptique*). — M. Cona..., 59 ans, entre à l'Hôtel-Dieu pour des phénomènes de dysphagie. Il y a 6 ou 7 ans, le sujet eut des nausées dès le début des repas. Les vomissements produits, le malade pouvait alors manger normalement.

Mais voici quelques mois, apparut une sensation rétrosternale. d'arrêt des aliments, avec gêne au creux épigastrique. Il y eut d'abord impossibilité de manger de la viande et du pain et, depuis trois mois, les purées elles-mêmes ne passent plus.

L'amaigrissement est énorme: 26 kilos en 7 mois.

Examen. — Le foie déborde les côtes de trois travers de doigt. La radioscopie permet de constater une dilatation sus-stricturale au-dessus du cardia. La température oscille entre 37°5 et 38°.

Opération. — Le 19 décembre 1928, par le D^r BERGERET. Incision à travers la partie supérieure du grand droit gauche: on découvre un cancer de la vésicule biliaire propagé au foie (nombreuses « taches de bougies »). Un bloc ganglionnaire comprime le cardia: le pylore, lui, est absolument libre et intact.

XVIII. — SALMON 1930 (*forme tumorale*). — Mme Lan..., 50 ans, entre à la Salpêtrière pour une tumeur de l'hypocondre

droit. Le diagnostic de néoplasme hépatique est porté et l'on pratique une laparatomie exploratrice, qui montre une masse hépatovésiculaire mal limitée.

L'état général s'aggrave et un mois après l'intervention, la mort survient dans la cachexie.

Autopsie. — Cancer de la vésicule biliaire ayant envahi largement le bord antérieur du foie et une grosse partie du lobe droit. Le néoplasme est adhérent au côlon transverse. La vésicule ne contient pas de calculs.

Histologiquement: épithélioma typique cylindrique envahissant largement toute la profondeur. Toute la substance hépatique avoisinant le fond de la vésicule a complètement disparu; le centre de ce noyau cancéreux sus-vésiculaire est nécrosé: il persiste à la périphérie une zone active d'épithélioma.

XIX. — SHELLEY ROSS 1932 (*forme latente*). — Mademoiselle G. F., âgée de 53 ans, nourrice, entre à l'hôpital le 1^{er} novembre 1917 pour des crises douloureuses dans l'hypochondre droit.

Numération globulaire. — Hématies: 3.000.000; leucocytes: 10.000; leucocytes polynucléaires: 70 %; lymphocytes: 30.

Opération: ablation de la vésicule. A l'exploration du canal cholédoque on ne trouve pas de calculs. L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un cancer de la vésicule.

La malade est morte quatre mois après l'opération par métastases péritonéales et pulmonaires.

XX. — D. DELL VALLE, E. S. GARRE et A. MARANO 1933 (*forme dyspeptique*). — Une femme de 51 ans présente, en pleine santé, des douleurs aiguës au niveau de l'hypocondre droit avec irradiations épigastriques, nausées et vomissements alimentaires, violente crise abdominale au bout de six semaines, suivie cette fois de pigmentation des téguments et de décoloration des matières. Le foie est augmenté de volume, mais non la rate; on ne sent pas la vésicule au palper, mais le signe de Murphy est positif. Pigments et sels biliaires dans les urines.

L'opération menée à l'anesthésie locale découvre une vésicule rétractée mais à parois épaissies, très endurcies et dont la lumière a presque entièrement disparu. On fait une duodénotomie et un drainage transvratérien sans faire de taille cholédocienne haute. La malade mourut d'insuffisance hépatique.

L'examen histologique précise qu'on se trouve en présence d'un carcinome de la vésicule biliaire.

Robert SOUPAULT.

XXI. — LANGERON et DANÈS 1937 (*forme dyspeptique*). — Del..., homme de 69 ans, entre à la Charité le 6 novembre 1929.

Sans aucun antécédent digestif et en particulier sans aucun trouble qui évoque la lithiase, il se plaint de douleurs épigastriques apparues depuis deux mois. Il s'agit de douleurs survenant 2 à 3 heures après les repas: crampes épigastriques vives, très pénibles, sans irradiation.

Pas de douleurs à jeun.

Pas d'anorexie, ni globale, ni élective.

Pas de vomissement.

Constipation opiniâtre depuis 2 mois.

Amaigrissement important que le malade ne peut préciser.

A l'examen: ventre ballonné mais souple, on ne perçoit pas de masse, le creux épigastrique est très sensible à la palpation.

Foie normal, vésicule non perçue.

Tension: 15-7 (Vaquez). Cœur normal.

Système nerveux normal.

Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Un examen radiologique du tube digestif ne montre qu'une aérocolie marquée; l'estomac est radiologiquement normal, la traversée digestive s'effectue suivant l'horaire habituel.

Un lavement baryté montre un côlon radiologiquement plus ou moins normal.

Une radioscopie pulmonaire ne révèle rien d'anormal.

Un examen du sang montre une anémie discrète.

Hématies.	3.660.000
Leucocytes.	6.400
Hémoglobine.	30 0/0
V. G.	1,22
Poly-neutro.	76
Eos.	1
Lympho.	23

La recherche du sang dans les selles est négative (MEYER).

Un tubage gastrique montre :

A jeun: pas de liquide.

Après repas d'Ewald: absence d'Hel libre.

L'impression générale est d'un néo-digestif; les douleurs persistent avec tendance à l'aggravation malgré une thérapeutique symptomatique.

Le 7 décembre 1929, apparition d'un ictère par rétention, qui s'accroît progressivement. Ni le foie, ni la vésicule ne sont perceptibles à la palpation.

Le 16 décembre 1929, laparotomie exploratrice (D^r CAMELOT). On découvre une vésicule augmentée de volume, très dure, d'aspect nettement néoplasique. Cette induration s'étend en profondeur jusque vers le pédicule hépatique. La vésicule est fixée, immobile, adhérente au foie. Le foie est dur à la palpation, on ne constate pas de noyaux de généralisation, mais l'exploration reste discrète, à cause de l'état précaire du malade.

XXII. — LANGERON et DANÈS 1937 (*forme dyspeptique*).

— Douleurs vives de l'hypocondre droit chez un homme de 70 ans, sans aucun antécédent. Amaigrissement, asthénie, exclusion radiologique de la vésicule biliaire, puis ictère par rétention; laparotomie: néoplasme de la vésicule biliaire propagé au foie.

Homme de 70 ans (1315) vient consulter le 8 mai 1936, parce que, sont apparues de vives douleurs de l'hypocondre droit.

N'a jamais présenté aucun trouble digestif, aucun trouble hépatique.

Il s'agit de douleurs permanentes, exagérées par moments; élancements très pénibles, sans irradiations précises, sans horaire net et même sans caractère prandial constant. Le malade souffre aussi bien à jeun qu'après les repas; le régime lacté que le malade

a essayé de sa propre autorité pendant quelques jours, n'a pas modifié l'importance des douleurs.

Amaigrissement important depuis 2 à 3 mois; le malade n'en peut fixer le chiffre avec précision, mais il l'estime à 6 ou 8 kilos. Pas de vomissements, appétit diminué, mais aucune anorexie élective.

Pas de constipation.

A l'examen, douleurs vives sous-hépatiques, avec défense musculaire dans la région vésiculaire.

Le foie déborde de 3 cm le rebord costal, son bord inférieur est régulier, mais d'une dureté ligneuse; le foie reste bien mobile avec les mouvements respiratoires.

A plusieurs reprises, on a l'impression d'une masse profonde sous-hépatique, mais la contracture musculaire très marquée empêche toute sensation précise et ce fait n'est pas retenu, il ne devait prendre sa signification que plus tard.

Pas d'ictère, pas de sensibilité; les urines ne contiennent pas de sucre, pas d'albumine, pas de pigments ni de sels biliaires.

Toucher rectal négatif.

Tension: 19-8 (Vaquez).

Le reste de l'examen est négatif.

Quelques examens radiologiques sont pratiqués.

Scopie pulmonaire: image thoracique normale.

Radiographie de la vésicule biliaire après ingestion d'iodotétragnost par la méthode fractionnée: pas d'opacification de la vésicule.

L'examen radiologique de l'estomac, du bulbe, ne montre rien d'anormal. La traversée de l'intestin grêle et du côlon s'effectue

normalement. Un lavement baryté ne montre aucune image anormale, sauf des spasmes du cœcum.

La palpation sous l'écran permet de localiser la douleur immédiatement sous le bord inférieur du foie.

En résumé on a l'impression d'un néoplasme digestif chez un homme âgé, néoplasme que ni la clinique, ni la radiologie ne permettait de localiser. L'absence d'opacification de la vésicule biliaire n'a pas retenu suffisamment l'attention.

Un traitement symptomatique, antispasmodique et analgésique reste sans effet. L'amaigrissement progresse rapidement.

Dans le cours de juin 1936, apparaît un ictère par rétention. Une laparatomie exploratrice montre que la vésicule est remplacée par une masse du volume du poing, très dure, adhérente dans la profondeur. Il existe de nombreux noyaux secondaires sur le foie (P^r CAMELOT). Décès 3 mois plus tard: pas d'autopsie.

ETIOLOGIE

I. — FREQUENCE DU CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE

a) *Par rapport à l'ensemble des autres cancers sa fréquence varie suivant les statistique :*

KAUFFMANN trouve 5 %,

FRAENKEL trouve 3 %,

FRAENKEL, sur 2.090 néoplasmes, en trouve 64 de la vésiculaire biliaire. Sa statistique est des plus importantes, elle nous donne un chiffre peut-être excessif mais qui nous permet d'avoir une opinion.

b) *Par rapport aux cancers des voies biliaires, toutes les statistiques s'accordent pour établir que le néo de la vésicule est le plus fréquent :*

FRAENKEL trouve 66 %,

KEH trouve 82 %,

MAGOUN et RENSCHAW trouvent 80 %.

II. — CONDITIONS ETIOLOGIQUES DE L'APPARITION DU CANCER

a) *Age.*

Comme tous les cancers, le néoplasme de la vésicule biliaire apparaît le plus souvent après 50 ans. La plupart des cas que nous rapportons concernent des sujets ayant dépassé la soixantaine. NUSSEY note le maximum de fréquence entre 50 et 70 ans.

b) *Sexe.*

Le cancer de la vésicule biliaire est, on peut le dire, l'apanage du sexe féminin. COURVOISIER le considérerait comme 5 fois plus fréquent chez la femme. TERRIER, sur 50 cas opérés, a rencontré 40 femmes et 10 hommes. La proportion s'élève de 12 à 15 dans la thèse de SALMON.

c) *Hérédité.*

D'après certains auteurs anglais l'hérédité aurait un rôle dans 11 à 17 % des cas. SCHUEPPEL nie l'existence de ce facteur: cette question soulève de nombreuses discussions dans l'étude du cancer en général et sans vouloir tirer des conclusions, signalons seulement que MAGOUN et RENSCHAW, parmi les 84 cas qu'ils ont observés, relèvent neuf fois l'hérédité néoplasique.

III. — *ROLE DE LA LITHIASÉ*

Les calculs constituent un facteur étiologique indéniable du néoplasme vésiculaire. On les rencontre souvent soit au cours d'autopsie, soit au cours d'opération chirurgicale. SALMON retrouve des coliques hépatiques dans les antécédents de 11 de ses 15 malades, dans les 12 cas où une vérification anatomique a été possible, 11 fois il a retrouvé des calculs vésiculaires. CARNOT a appelé ces cancers des « calculo-cancers ». Toutes les statistiques concordent à peu près : MEUNIER, sur 30 cas de cancer trouve 23 fois des calculs, ZENKER a trouvé des calculs dans 85 % des cas, COURVOISIER dans 91 % des cas.

Mais le cancer de la vésicule biliaire est fort rare par rapport aux cholécystites calculeuses. Les diverses statistiques l'évaluent de 2 à 8 % de lithiases opérées.

Exceptionnellement on l'a vu survenir sur des vésicules qui avait été l'objet des années auparavant de cholécystostomie pour lithiasé (Obs. IX).

PATHOGENIE

Cette coexistence si fréquente de la lithiase et du cancer de la vésicule biliaire éveille tout naturellement l'idée d'une relation étiologique entre les deux affections. Mais le rôle de la lithiase n'a pas été admis sans de longues et vives discussions.

Le cancer est-il lithogène ou les calculs sont-ils cancérigènes? Les deux théories ont été soutenues.

Parmi les défenseurs de la première, qui n'a plus qu'un intérêt historique, nous relevons les noms de DEVILLE, MAILLOT, DEMARQUAY, LEBERT, CORNIL, RANVIER, LANCERCEAUX et son élève MORIN.

La seconde fut défendue par STILLER, MURCHISSON, von SCHMUPPEL, RENDU, KELYMACK, SIEGERT, CHAUFFARD.

Les calculs sont donc cancérigènes. En faveur de cette théorie plaident des arguments étiologiques, anatomo-pathologiques et cliniques auxquels sont venus s'ajouter des arguments expérimentaux.

a) *Arguments étiologiques.*

L'hypothèse du cancer lithogène n'explique pas pourquoi ce cancer est beaucoup plus fréquent chez la femme.

b) *Arguments anatomo-pathologiques.*

Les cas de carcinome primitif de la vésicule biliaire, sans calculs, sont extrêmement rares. Au contraire, dans le cancer secondaire de la vésicule, les calculs sont l'exception.

De plus on retrouve chez les malades des lésions anatomiques de l'arbre biliaire témoignant de la présence antérieure de calculs : rétrécissement du canal cholédoque, dilatation de toutes les voies biliaires ou cicatrice de la papille du cholédoque.

c) *Arguments cliniques.*

Il est fréquent de retrouver dans les antécédents des manifestations de lithiase biliaire : expulsion de concrétions biliaires dans les selles, crises de coliques hépatiques plus ou moins nettes. SALMON en trouve chez 11 de ses malades, sur 15 observations.

d) *Arguments expérimentaux.*

On a fait depuis quelques années des tentatives pour reproduire expérimentalement le cancer de la vésicule biliaire en y introduisant des corps étrangers.

YOSHIAKI KAZAMA a le premier inclus dans la vésicule des corps étrangers. Il expérimenta sur les chiens, les lapins, les cobayes.

Sur 30 animaux KAZAMA aurait obtenu 4 cas avec métastases à la paroi thoracique à l'intestin et au foie, il conclut que la vésicule biliaire du cobaye est un organe électif pour l'étude expérimentale du cancer.

LEITCH publia en 1924 le résultat de ses travaux sur le même sujet.

Il choisit comme sujet d'expérimentation le cobaye, réfractaire au cancer spontané et à l'inoculation des tumeurs malignes. Il introduit dans la vésicule de 25 cobayes des calculs d'origine humaine, chez 5 autres de petites pierres lisses et stérilisées, enfin chez les 5 autres, des pilules de goudron.

Sur 35 animaux, deux sont morts rapidement d'hémorragie, 17 de quinze jours à un an après l'opération et 15 vivent encore après 15 mois.

Chez les animaux morts précocément moins de 5 mois après l'intervention il y a une destruction de l'épithélium superficiel littéralement usé, rasé par les corps étrangers, dans le fond des tubes glandulaires, on observe une prolifération intense pour régénérer la couche superficielle.

« Il se réalise parfois une sorte d'équilibre, qui aboutit à la restauration normale, mais le plus souvent l'activité

épithéliale continue, les tubes s'accroissent dans la profondeur, et de façon désordonnée. »

Dans certains cas, l'épithélium cylindrique était remplacé par un épithélium pavimenteux stratifié mieux adapté pour résister à des irritations mécaniques.

LEITH dit avoir rencontré des lésions cancéreuses chez 8 des cobayes dont il a fait l'autopsie; dans aucun de ces cas, il n'a trouvé de métastases à distance, tout comme dans le cancer de la vésicule chez l'homme. Il est très difficile d'affirmer la nature cancéreuse de ces lésions. Les résultats sont donc intéressants, mais ils ne sont pas exempts de toute critique, ils demandent à être poursuivis et complétés.

Cependant dès aujourd'hui, ils viennent démontrer l'action d'un processus irritatif entraînant un état inflammatoire chronique, constituant un état précancéreux.

Il résulte donc de cette théorie que la lithiase est antérieure au cancer de la vésicule biliaire et en constitue une cause très importante.

Cependant l'action mécanique des calculs ne suffit pas pour expliquer la transformation néoplasique de la muqueuse vésiculaire, puisqu'il y a des cas nets de cancer de la vésicule sans lithiase. La pathogénie du néoplasme vésiculaire reste donc aussi obscure que celle du cancer en général.

ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

I. — ANATOMIE MACROSCOPIQUE

a) GÉNÉRALITÉS.

Le cancer primitif de la vésicule biliaire se présente sous des aspects fort différents. La vésicule, parfois ratacinée au fond de la fossette cystique, est le plus souvent largement distendue atteignant le volume d'un poing, d'une tête de fœtus à terme ou même davantage.

b) COULEUR.

Le plus souvent sa couleur bleu ardoisée fait place à une couleur blanc jaunâtre et autour de la vésicule on peut noter des brides fibreuses de péricholécystite plus ou moins accentuées.

c) PAROIS.

Elles sont de constitution variable suivant les cas.

1° *Cancer colloïde*: Dans cette forme, la plus fréquente pour BRAULT et LEGRY, la paroi est uniformément épaissie, infiltrée par un tissu colloïde qui laisse sourdre un suc laiteux.

2° *Cancer squirrheux*: Toute la paroi est envahie, infiltrée, résistante et scléreuse. La vésicule rétractée est comme enchassée dans une masse de tissu dégénéré.

3° *Cancer encéphaloïde*: L'épaississement est considérable mais moins dur à la coupe que le précédent. Il siège au fond de la vésicule et son corps flotte dans la cavité. Il ne déforme pas les parois et ce n'est qu'à l'ouverture de l'organe qu'on le découvre. On voit alors une tumeur villeuse en chou-fleur, sessile ou pédiculée, qu'il ne faut pas confondre avec certaines formations simplement polypeuses qui se rencontrent assez souvent dans la lithiase (cas rapporté par CHIRAY et opéré par LARDENNOIS).

Ces tumeurs encéphaloïdes sont mollasses, friables et s'ulcèrent très facilement.

d) LA CAVITÉ.

La cavité est parfois très réduite, presque virtuelle, mais le plus souvent elle est agrandie.

Elle renferme soit un liquide visqueux, peu coloré, soit une bile épaisse souvent hémorragique, soit encore du pus.

En ouvrant la vésicule, on y trouve le plus souvent un ou deux gros calculs enclavés dans les parois vésiculaires, ou un grand nombre de petites pierres serrées les unes contre les autres et articulées entre elles au niveau de leurs facettes. Ces calculs sont de couleur variable, soit grisâtres, soit noirs; il peut y en avoir de types différents dans la même vésicule.

SALMON, dans un de ses cas, vit une muqueuse typique « vésicule fraise » et un polype libre dans la cavité et ce n'est que l'examen histologique qui montra l'existence d'une prolifération épithéliale.

e) L'ÉVOLUTION ANATOMIQUE.

Elle est dominée par trois faits :

- 1° Le développement excentrique de la tumeur;
- 2° La rareté des métastases;
- 3° La fréquence relative de l'infection secondaire.

1° Les vaisseaux lymphatiques et les ganglions dont la vésicule biliaire est tributaire, ganglion cystique, ganglion du hile, sont rapidement envahis par le cancer. Ils peuvent former une tumeur bosselée donnant la sensation d'un cancer nodulaire du foie (LEGROY et POLLET).

Chez la malade de l'obs. XVII les ganglions voisins du cardia étaient envahis et la masse ganglionnaire écri-

sant le cardia avait entraîné une dysphagie qui dominait le tableau clinique.

Mais un fait domine tout : c'est la fréquence et la rapidité de la propagation au foie. Cet envahissement se fait par contiguité. La première voie que suivra le cancer pour s'étendre est une petite veine accessoire partant du fond de la vésicule à la paroi hépatique. C'est ainsi que l'on trouve fréquemment un noyau cancéreux situé dans le foie à l'endroit où les deux organes sont en rapport intime. C'est ce noyau hépatique précoce qui rend si peu efficace le traitement chirurgical du néoplasme vésiculaire.

Ultérieurement l'envahissement du foie peut être tel qu'il domine tout le tableau clinique (forme avec hépatomégalie) soit qu'il y ait un véritable cancer massif en amande, soit qu'il y ait un envahissement complet des noyaux secondaires.

D'autres fois les villosités fongueuses envahissent et obstruent les canaux biliaires, qui dans d'autres cas ne sont que comprimés par une tumeur ou même par une masse ganglionnaire.

Nous signalerons la propagation plus rare au pylore, au duodénum, au côlon et au pancréas.

L'ascite, signalée comme fréquente par les auteurs anciens, est, au contraire, d'après SALMON, assez rare et, lorsqu'elle existe, elle est très minime, découverte à l'autopsie mais non cliniquement.

2° *Les métastases à distance sont rares*: Les plus fréquents sont les noyaux de carcinomes péristoniaux. Dans une observation de MOREL, l'épithélioma s'est propagé, non seulement à la capsule du foie, mais aussi au péritoine voisin, et a produit une énorme tumeur qu'on sentait à la palpation (Obs. II).

Le Professeur CARNOT et BAUFLE ont signalé la généralisation exclusive à l'attache intestinale du mésentère sur toute la largeur de l'intestin grêle.

Les métastases spléniques sont très rares. SALMON nous en donne un cas typique dans une de ses observations : « cellules cancéreuses dans la lumière d'une grosse veine de la rate, et près du hile de petits noyaux de cellules cancéreuses avec réaction fibreuse).

Les métastases dans les autres organes éloignés (poumon, plèvre, cœur, cerveau) sont tout à fait exceptionnelles.

3° *L'infection secondaire est assez fréquente*: Empyème de la vésicule, angiocholite, abcès du foie. Sont beaucoup plus rares les cas où la perforation de la vésicule a pu entraîner une péritonite suppurée ou un abcès sous-hépatique.

II. — ANATOMIE MICROSCOPIQUE

Les épithéliomas de la vésicule biliaire dérivent, comme les cancers intestinaux, du feuillet endodermique. Ils sont donc pour la plupart cylindriques. On signale aussi quelques cas de néoplasmes pavimenteux stratifiés épidermoïdes simulant les tumeurs d'origine ectodermique (Obs. XIII).

MÉNÉTRIER, fidèle à sa classification générale des cancers, adopte schématiquement les variétés :

typiques,
atypiques,
et métatypiques,

qui empiètent les unes sur les autres.

Il distingue également une quatrième variété qui correspond à un stade précédant la constitution du cancer; il l'appelle « état précancéreux ».

Nous retenons la classification de MÉNÉTRIER parce qu'elle est basée sur la constitution histologique du cancer de la vésicule biliaire.

- a) Etats précancéreux (adénomés),
- b) Formes typiques,
- c) Formes métatypiques,
- d) Formes atypiques.

a) *Etats précancéreux*: « Cliniquement se sont des cholécystites lithiasiques; à l'examen macroscopique de la vésicule, il est impossible de parler de néoplasme et c'est l'examen histologique seul qui va montrer des lésions suspectes (Obs. X, XI).

Ici, ce que l'on voit, c'est une disparition à peu près complète de l'épithélium de revêtement, une hyperplasie glandulaire aboutissant à des formations adénomateuses; la paroi est plus ou moins envahie; en certains points les boyaux adénomateux s'enfoncent dans la musculuse: on ne peut affirmer le cancer, on ne peut plus dire tumeur bénigne. »

b) La *forme typique, épithélioma cylindrique*, est très voisine dans sa morphologie de l'épithélium des adénomes et de l'épithélium biliaire. C'est le stade qui fait suite à la forme précédente. C'est à lui que MÉNÉTRIER et MASSON donnent la principale importance.

« Il s'agit d'un épithélioma du type glandulaire, formé de tubes étroits à section arrondie, parfois à tendance vil-leuse. » (Obs. III, IV, VIII.)

Les cellules qui tapissent ces tubes sont très voisines comme aspect des cellules de l'épithélium de la vésicule biliaire normale. Elles sont cylindriques, régulièrement disposées en une seule couche. D'après leur affinité tinctoriale on peut distinguer :

1° un épithélioma à cellules cylindriques sombres, hautes, dont le cytoplasme se colore fortement surtout par les colorants acides.

2° un épithélioma à cellules cylindriques claires, celles-ci sont relativement volumineuses et courtes, elles prennent fréquemment le type cubique avec un protoplasma à peine colorable.

Ces cellules sont pour la plupart mucigènes et le mucus, souvent à peine colorable, remplit les vacuoles, nombreuses dans la région apicale du cytoplasme. C'est quand la sécrétion du mucus est très active que l'on peut voir de vastes cavités gonflées de mucus donnant à la tumeur l'aspect colloïde.

c) La forme métatypique prend naissance là où il existait antérieurement des altérations inflammatoires de l'épithélium.

ZENKER, OHLOFF ont vu dans les inflammations chroniques de la vésicule biliaire des transformations métatypiques de l'épithélium devenu pavimenteux à plusieurs couches et subissant parfois la transformation cornée (Obs. XIII).

Ces épithéliomas métatypiques seraient assez fréquentes d'après OBERLING (25 % des cas de cancer de la vésicule).

MASSON croit que la métaplasie se produit dans la tumeur même au cours de son évolution. Rarement, ces épithéliomas métaplasiques sont purement *épidermoïdes* ou *spino-cellulaires*. Leur évolution se fait le plus souvent vers des types différents : cylindrique, stratifié, atypique et épidermoïde. Le stroma est normal.

d) La *forme atypique* est rare. Dans cette forme de cancer on a affaire à des épithéliomas à cellules polymorphes, en tubes, en cordons anastomosés, en alvéoles, ou faisant une infiltration diffuse (Obs. I, VI, VII).

FORMES CLINIQUES

Le cancer de la vésicule biliaire présente, comme toutes les affections du carrefour sous-hépatique, une symptomatologie très polymorphe et il est difficile d'en donner des signes pathognomoniques. En 1929, PAPIN écrivait: « Aucun signe clinique ne peut faire reconnaître le début d'un cancer se surajoutant à une vieille lithiase. » Le diagnostic est encore plus difficile sinon impossible dans les cas sans lithiase. Cependant un examen complet peut permettre quelquefois de soupçonner chez une vieille lithiasique un cancer de la vésicule biliaire.

Pour la clarté de l'exposition, nous étudierons successivement, un peu schématiquement peut-être, cinq formes principales: 1° la forme tumorale; 2° la forme ictérique; 3° la forme dyspeptique; 4° la forme pseudo-lithiasique; 5° et enfin la forme latente. On rencontre également des formes mixtes et des formes anormales.

I. — *FORME TUMORALE*

(Obs. II, IV, XIII, XVIII)

La forme tumorale n'est peut-être pas, cliniquement la plus fréquente, mais elle est la plus typique. On la rencontre dans un tiers des cas environ.

1° DÉBUT.

Le début est insidieux. Souvent les malades viennent consulter pour des crises douloureuses (Obs. II, IV). Quelquefois c'est la constatation d'une tumeur dans la région vésiculaire qui les amène à l'hôpital (XIII, XVIII).

En général il s'agit d'une femme d'une soixantaine d'années qui a eu plusieurs enfants et a présenté des antécédents lithiasiques; ces accidents ont cessé et reparais-sent insidieusement, depuis quelques mois. Le premier signe est l'amaigrissement. Il faut se méfier du cancer de la vésicule biliaire, chez une lithiasique qui maigrit sans rémission malgré un traitement bien conduit (CHIRAY et PAVEL).

2° PÉRIODE D'ÉTAT.

Très rapidement les symptômes se précisent.

a) *Troubles fonctionnels.*

1° La douleur siège d'ordinaire dans la zone vésiculaire ou en plein creux épigastrique. C'est quelquefois très nettement au point cystique que le malade localise le maximum de ses sensations douloureuses.

Cette douleur est sourde, continue, sujette à des paroxysmes violents, souvent post-prandiaux et semi-tardifs (3 heures après les repas). Cependant certains malades précisent que l'exacerbation des accidents douloureux se produit indifféremment avant ou après les repas.

Les paroxysmes n'ont pas habituellement le caractère brutal et nettement tranché des coliques hépatiques. En dehors des crises, il persiste une douleur vive, spontanée, sous-hépatique qui résiste à la thérapeutique omalgésiante habituelle. CHAUFFARD avait déjà attiré l'attention sur ce fait : il faisait remarquer que la lithiase vésiculaire évoluait par crises et qu'entre les crises, une thérapeutique médicale bien conduite permettait d'obtenir une sédation au moins temporaire des douleurs.

b) *Troubles digestifs.*

Les troubles dyspeptiques sont fréquents, mais il s'agit de troubles banaux, sans valeur diagnostique.

Au début il s'agit tantôt d'une anorexie progressive, surtout marquée pour les graisses, tantôt il s'agit d'une sensation de plénitude accompagnée de flatuleuces et

d'éruptions, les digestions sont longues et pénibles; si ces symptômes sont plus marqués, on observe des nausées, des vomissements bilieux et alimentaires qui accompagnent les douleurs et les calment parfois.

Enfin, fréquemment il existe des réactions intestinales: alternance de diarrhée et de constipation.

Ces troubles s'accroissent et peu à peu s'établit une intolérance complète pour tous les aliments entraînant rapidement un état de dénutrition avancée.

b) *Etat général.*

L'état général est le plus souvent déjà touché quand les malades viennent consulter.

— L'amaigrissement est considérable et progresse rapidement: 6 à 8 kilos en deux mois (Obs. XXII), une malade de CARNOT « arriva en un mois à un état de cachexie extrême ».

— L'asthénie est signalée dans la plupart des observations, elle est le plus souvent parallèle à l'amaigrissement. Quelquefois elle s'est montrée plus précoce et tellement marquée qu'on a pu envisager le diagnostic de maladie d'Addison, d'autant plus que cette asthénie s'accompagnait de pigmentation cutanée (Cas de MILLIAN, de LAIGNEL-LAVASTINE).

— Fièvre.

Des signes d'infection secondaire des voies biliaires

viennent quelquefois compliquer le tableau clinique : T à grandes oscillations traduisant l'angiocholite suppurée, plus souvent poussées thermiques discrètes 38°-38°5, traduisant l'infection vésiculaire.

c) *Signes physiques.*

Ils apparaissent avec un peu de retard sur les signes fonctionnels et généraux.

Début.

L'examen physique à cette phase de début ne présente aucun caractère spécifique de l'évolution néoplasique, on peut noter une légère réaction de défense à la palpation de la région vésiculaire.

Les points douloureux sont mis en évidence par les signes de Murphy et d'Abraham. Il peut même exister des points douloureux à distance, spécialement le point phrénique droit. Le foie ne déborde pas le rebord costal et la rate n'est pas augmentée de volume.

Période d'Etat.

Un peu plus tard les signes physiques vont se préciser. La palpation douce de l'abdomen permet de découvrir une tuméfaction siégeant le plus souvent dans l'hypocondre droit (Obs. XVIII) et rarement à l'épigastre (Obs. XIII).

Cette tumeur traduit soit une augmentation de la vésicule seule, ce qui est rare, soit une hépatomégalie dure à

l'envahissement secondaire du foie, soit enfin l'existence d'un noyau cancéreux développé entre la vésicule et la fossette hépatique où elle se loge, cas très fréquent dans lequel le foie et la vésicule participent à la constitution de la tumeur perçue (Obs. IV).

1° La tumeur vésiculaire isolée est la forme pure du cancer de la vésicule, c'est la seule qui ne soit pas compliquée.

En palpant doucement l'abdomen, on sent une masse dure, soit nettement périforme, soit plus mal limitée par suite d'une réaction péritonéale péri-vésiculaire. Son volume varie de la grosseur d'un œuf à celle d'une grosse orange.

Il faut insister surtout sur deux caractères importants de cette tumeur néoplasique: sa dureté ligneuse différente de la rénitence des grosses vésicules de stase, son peu de mobilité quelle que soit la position donnée au malade.

On constate dans certains cas une ascite, très peu abondante d'ailleurs, traduisant l'extension de la lésion néoplasique au péritoine.

2° Dans la forme hépathomégalye la tumeur se présente comme un cancer massif du foie, d'où l'erreur de diagnostic faite dans les observations II, XVIII.

On sent un gros foie, dur, ligneux, régulier, lisse (Obs. IV), beaucoup moins mobile qu'un foie normal, lors des

mouvements respiratoires. Cette hépatomégalie augmente rapidement, progressivement, de jour en jour.

3° *En cas de tumeur d'origine mixte*: Hépatovésiculaire, on sent une masse périforme assez bien limitée en bas mais se continuant en haut avec le foie gros, dur, qui dépasse le rebord costal. Le foie est lisse sur toute son étendue palpable, sauf au-dessus de la tumeur vésiculaire où existe un noyau qui fait corps plus ou moins avec le cholécyste (Obs. IV).

Quelquefois on note à l'épigastre une tuméfaction très dure qui, augmentant de volume de jour en jour, finit par occuper tout l'espace compris entre le rebord costal et l'E. I. A. S. Cette tumeur « présente une certaine mobilité latérale, mais elle n'est pas nettement délimitable à cause de la contracture des parois abdominales. Elle est douloureuse à la pression ainsi que les espaces intercostaux correspondant à la matité hépatique » (Obs. XIII).

Evolution. — Elle est extrêmement rapide.

La douleur devient de plus en plus vive, prenant parfois le caractère d'un déchirement profond, permanent et continu. Même de fortes doses de morphine n'arrivent plus à la calmer.

Les troubles digestifs s'accroissent, l'intolérance gastrique devient souvent absolue.

L'amaigrissement atteint un degré extrême, l'asthénie est profonde.

Les urines deviennent rares, pauvres en urée, riches en ammoniacque et en acides aminés.

L'examen du sang nous montre une anémie légère et une leucocytose avec polymucléose (Obs. XII, XIII, XIV).

L'œdème envahit les membres inférieurs, il se produit de l'ascite. Le malade meurt dans la cachexie.

Parfois les malades sont emportés rapidement par des accidents d'angiocholite suppurée ou par une péritonite purulente généralisée consécutive à une perforation de la vésicule en péritoine libre. Dans d'autres cas, c'est une infection intercurrente, le plus souvent pneumonie, qui entraîne l'issue fatale. Enfin la mort peut survenir dans la cachexie avec petits signes d'insuffisance hépatique.

II. — *FORME ICTERIQUE* (V, XII, XIV, XV)

Dans cette forme c'est l'ictère qui domine le tableau, la tumeur, lorsqu'elle existe, n'occupe que le second plan.

Il s'installe progressivement, il est peu accentué au début et quelques troubles digestifs peuvent laisser croire qu'il s'agit simplement d'un ictère infectieux bénin, mais il devient de plus en plus intense et ne cède pas au traitement médical habituel, les téguments, les conjonctives font constamment donnant le tableau clinique d'un ictère

chronique par rétention, avec présence de sels et de pigments biliaires dans les urines, décoloration des matières, bradycardie et prurit parfois extrêmement intense (Obs. V, XV).

L'ictère du malade de l'observation V nous a paru progresser d'une façon continue. De plus, il était accompagné de crises douloureuses assez vives, de crochets thermiques et même de frissons.

Mais il n'en est pas toujours ainsi, l'ictère est quelquefois, sans douleur, apyrétique et variable (Obs. XIV).

Quant à la tumeur vésiculaire elle est inconstante. Quand elle existe, elle est d'une importance considérable pour le diagnostic.

Evolution. — Elle est la même que dans la forme tumorale, les troubles fonctionnels et généraux y sont plus intenses et la cachexie y est encore plus rapide. Quelquefois le malade est emporté par une insuffisance hépatique grave à forme hémorragique (Obs XV).

III. — *FORME DYSPEPTIQUE* (XVII, XX, XXI, XXII).

Les douleurs et les troubles gastriques existent seuls pendant quelques semaines ou quelques mois: joints à l'altération de l'état général, ils font soupçonner l'exis-

tence d'un cancer gastrique ou colique que la radiologie ne confirme pas. Ce n'est que l'évolution ultérieure qui vient préciser le diagnostic.

Très rarement la scène est dominée par une symptomatologie œsophagienne, due à une métastase ganglionnaire écrasant le cardia (Obs. XVII).

IV. — *FORME PSEUDO-LITHIASIQUE* (III, VI, VII, XVI).

Cette forme représente en réalité le premier stade de formes précédentes. Mais elle mérite d'être individualisée à cause de son importance au point de vue curabilité du cancer de la vésicule biliaire.

Chez une malade lithiasique avérée, les accidents douloureux, sous-hépatiques, l'altération de l'état général, l'ictère même sont rapportés à la lithiasé. C'est seulement à l'opération qu'on découvre le cancer qui pouvait n'être que soupçonné cliniquement et, même parfois, comme chez les malades des observations (X et XI), c'est l'examen histologique seulement qui décèlera un état « précancéreux de la muqueuse ».

On voit tout l'intérêt d'une intervention précoce. PAPIN a dit « que les seuls cancers de la vésicule que l'on puisse guérir sont ceux enlevés à leur début, sans être diagnosti-

qués et comme par surcroît en enlevant une vésicule anciennement lithiasique. »

Il faut donc songer, chez des sujets lithiasiques qui maigrissent, à un début possible de transformation néoplasique et décider d'une intervention qui, à cette période seulement, peut sauver le malade.

V. — *FORME LATENTE* (Obs. I, VIII, XIX)

Plus intéressante à connaître est la forme latente dans laquelle le chirurgien intervient pour simple cholécystite chronique non améliorée par le traitement médical, ce n'est que pièces en mains que le cancer est reconnu. Dans cette forme, rien ne permet de soupçonner cliniquement le néoplasme vésiculaire (Obs. XIX).

Notre observation personnelle présentait une symptomatologie assez fruste, la tuméfaction n'était pas palpable cliniquement, d'où l'impossibilité du diagnostic. A l'autopsie on découvre une vésicule cancéreuse sans calculs.

Une malade de Salmon était soignée pour mal-de-Pott, elle meurt sans avoir jamais eu aucun signe vésiculaire, hépatique ou digestif. A l'autopsie on trouve une vésicule néoplasique bourrée de calculs. L'examen histologique montre un épithélioma typique.

La lésion vertébrale n'était pas de nature cancéreuse (Obs. VIII).

VI. — FORMES ANORMALES

On trouve dans la littérature médicale, mention de formes exceptionnelles: trouvailles opératoires ou d'autopsie; *formes occlusives*: le premier incident qui retient l'attention est une crise d'occlusion intestinale pour laquelle on intervient d'urgence; *formes cachectiques*: l'altération de l'état général existe seule, ce n'est que très tardivement que les signes locaux apparaissent; *forme simulant le cancer nodulaire du foie*: avec le cortège habituel de signes fonctionnels et généraux, on constate l'existence d'un gros foie dur et bosselé, qui grossit rapidement tandis que la tuméfaction vésiculaire reste latente et n'est découverte qu'à l'autopsie.

COMPLICATIONS

Elles sont de plusieurs ordres :

1° *Propagation.*

Le cancer de la vésicule biliaire se propage fréquemment aux organes voisins. La propagation hépatique, en particulier, fait partie de la symptomatologie.

L'extension au péritoine se traduit par une ascite hémorragique. La propagation au pylore amène une sténose pylorique, ce qui complique singulièrement le pronostic.

2° *Métastases.*

Elles peuvent se voir. On en a signalé à divers organes, on a pu voir se développer, par exemple, un cancer pleuro-pulmonaire, un cancer du pancréas.

On a pu trouver également des noyaux secondaires dans la rate.

CARNOT et BAUFLE ont signalé la généralisation exclusive à l'attache intestinale du mésentère sur toute la longueur de l'intestin.

Les métastases ombilicales ne seraient pas rares également (LARDENNOIS).

3° *Complications aiguës.*

Il y a des complications à allure aiguë et même dramatique. Telle est la perforation de la vésicule en péritoine libre ou l'évolution d'une cholécystite suppurée, d'une angiocholite aiguë.

4° *Une maladie intercurrente.*

Elle peut être particulièrement grave sur ce terrain peu résistant et emporter rapidement le malade. Il en est ainsi de la pneumonie, de pronostic très sombre, chez de tels sujets.

DIAGNOSTIC

Le cancer de la vésicule biliaire, affection relativement rare, est fort difficile. On ne peut le porter que prudemment, après avoir éliminé les diagnostics voisins les plus habituels.

DIAGNOSTIC POSITIF

a) *Signes cliniques.* — La véritable question diagnostique reviendrait à chercher si, dans la symptomatologie habituelle des cholicystites chroniques, il y a des signes d'alarme capables d'indiquer la transformation néoplasique débutante. A ce point de vue, quelques symptômes cliniques peuvent être retenus :

- l'âge avance des malades et leur sexe ;
- la continuité de la douleur ;
- l'altération rapide et intense de l'état général (amaigrissement et asthénie) ;
- l'existence d'une tumeur dure et peu mobile. Mais les premiers symptômes ne constituent qu'une présomp-

tion et la tumeur vésiculaire, seul signe de certitude, n'est que trop tardivement démonstrative.

L'étude clinique doit être nécessairement complétée par un tubage duodénal et un examen radiologique.

b) *Tubage duodénal.*

Le tubage duodénal peut fournir des renseignements intéressants; mais il n'a pas été souvent pratiqué dans le cancer de la vésicule biliaire.

CARNOT et LIBERT ont ramené dans un cas resté unique à notre connaissance, une bile B contenant des cellules néoplasiques et du sang.

Dans les observations (IV, XVI), l'épreuve de MELTZER-LYON, n'a pas provoqué d'écoulement de bile B, mais on n'a trouvé ni sang ni cellules néoplasiques.

Le Professeur CARNOT et LIBERT, dans une observation publiée à la Société Médicale des Hôpitaux en 1921, ont montré l'intérêt du dosage de la lipase qui, ayant une grande activité, leur a permis d'éliminer le diagnostic de cancer de la tête du pancréas que semblait légitimer l'examen clinique et de le remplacer par celui de néoplasme des voies biliaires qui fut confirmé à l'autopsie: dans le cancer de la vésicule biliaire, il y a rétention biliaire, sans rétention pancréatique.

c) *Examen radiologique.*

Il est nécessaire chez un malade atteint d'une affection

sous-hépatique. Il permet d'éliminer l'hypothèse d'un néoplasme gastrique ou colique.

Normalement la vésicule biliaire est invisible et toute vésicule visible peut être considérée comme pathologique.

Pour mieux la voir on a employé l'insufflation gazeuse de l'estomac et de l'intestin et même le pneumo-péritoine. Aujourd'hui, nous avons à notre disposition une méthode beaucoup plus intéressante: la cholécystographie après ingestion ou injection intra-veineuse de tétraïodophthaléinate de soude.

« Il est probable que la cholécystographie pourrait rendre des services et peut-être objectiver des images lacunaires comme dans les cancers digestifs, mais à notre connaissance, ce procédé n'a pas encore été employé dans le cancer de la vésicule biliaire » (CHIRAY et PAVEL).

Cette méthode a été pratiquée chez les malades des observations (IV, XVI, XXII). Dans aucun de ces cas la vésicule ne s'est opacifiée. Mais l'exclusion de cet organe, ainsi mise en évidence, a été rapportée à sa cause habituelle: la cholécystite scléroatrophique.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le cancer de la vésicule biliaire peut simuler un grand nombre d'affections, nous ne ferons qu'ébaucher cette

partie du diagnostic qui nous entraînerait au delà des limites que nous nous sommes imposées.

— La tuméfaction de l'hypocondre droit plus ou moins fixée au foie est à distinguer des tumeurs du côlon, du pylore, du pancréas et des tumeurs dépendant du foie lui-même: kyste hydatique, néoplasie nodulaire ou syphilis hépatique.

L'ictère par rétention, assez fréquent dans le cancer de la vésicule se rencontre aussi en cas d'obstruction du cholédoque.

La loi de COURVOISIER et TERRIER et le tubage duodénal sont de précieux auxiliaires pour préciser le siège de l'obstacle canaliculaire.

Nous retiendrons seulement les affections suivantes:

1° *Cancer du pylore* (forme dyspeptique);

2° Lithiase cholédocienne, cancer de la tête du pancréas, cancer de l'ampoule de Vater (forme ictérique);

3° Enfin et surtout le cancer massif du foie (forme tumorale).

1° *Cancer du pylore.*

Dans la forme dyspeptique, les douleurs gastriques, les nausées, les vomissements dirigent l'attention sur l'estomac, principalement sur le pylore. On est tenté de porter le diagnostic de lésion organique juxta-pylorique. Cepen-

dant un certain nombre de faits pourront faire penser au cancer de la vésicule biliaire :

Les antécédents lithiasiques, l'absence de bile B au tubage duodénal, les signes radiologiques.

2° *Ictère.*

a) *Lithiasique.*

En faveur de l'ictère lithiasique plaident : 1° les crises de coliques hépatiques dans les antécédents, mais elles existent aussi dans le cancer de la vésicule biliaire; 2° l'ictère léger, surtout variable et fébrile, mais on a signalé des rémissions et de la fièvre en cas de néoplasme vésiculaire; 3° enfin le meilleur signe est donné par l'examen physique: il n'y a pas de grosse vésicule en cas d'ictère lithiasique (Loi de COURVOISIER et TERRIER qui n'est jamais en défaut). De plus le foie est gros et la vésicule petite, ratatinée.

b) *Ictère néoplasique.*

Cancer de la tête du pancréas.

Dans le cancer de la tête du pancréas, l'ictère n'est pas nécessairement le premier symptôme, il a pu être précédé de douleurs sourdes et de troubles digestifs: anorénie élective d'abord (graisses et viande), puis complète, lenteur des digestions, troubles intestinaux, diarrhée avec selles grasseuses.

Cet ictère est continu et progressif pouvant atteindre une grande intensité et devenir foncé, teinte verdâtre, noirâtre.

Le foie est de dimensions normales, mais la vésicule est dilatée (BARD et PIC).

Le tubage duodénal nous permet de constater la rétention du suc pancréatique avec absence de lipase et de trypsine dans l'intestin, ce qui n'existe pas dans le cancer de la vésicule biliaire.

Dans le cancer de l'ampoule de Vater, il y a participation de l'intestin. Dans quelques cas d'ampullomes vateriens on trouve constamment du sang en assez grande quantité ainsi que des cellules néoplasiques, il y a souvent en même temps diarrhée sanguine. De plus l'ictère du cancer de l'ampoule de Vater peut être intermittent.

3° Cancer massif du foie.

Il est très difficile de distinguer cliniquement une tumeur de la vésicule biliaire d'un cancer massif du foie (Obs. II, XVIII). Cependant MM. HANOT et GILBERT considèrent ce diagnostic comme facile, ils disent que, dans le cancer primitif de la vésicule biliaire, « cette tumeur est dure, immobile, ovoïde ou sphérique, lisse ou bosselée, petite ou volumineuse, située dans l'hypocondre droit à la partie moyenne du rebord costal », et plus haut : « lorsque la vésicule est atteinte, la région hypo-

condriaque droite apparaît soulevée par une tumeur circonscrite qui ne peut donner l'idée d'un cancer massif! ».....

..... Le cancer massif est peu douloureux. « Il y a peu de sensibilité et d'endolorissement hépatique », jamais de douleur vive. Au contraire, dans le cancer de la vésicule biliaire, la douleur peut être extrêmement marquée, puisque la néoplasie se propage très facilement au péritoine.

Mais tout ceci est schématique et en pratique la complexité des faits et l'envahissement continu des parties voisines altèrent maintes fois la pureté de ces symptômes.

La laparatomie reste le plus sûr moyen d'établir non seulement le diagnostic anatomique mais aussi le diagnostic étiologique de l'affection du carrefour sous-hépatique; elle sera toujours tentée quand l'état du malade le permettra.

CAS SANS LITHIASÉ

Nous avons vu qu'il y avait des cas très rares de cancer de la vésicule biliaire sans lithiasé. Pouvons-nous leur assigner une symptomatologie spéciale?

Signalons d'abord que la proportion des hommes est plus élevée que dans les cas sans lithiasé. Trois des six cas que nous rapportons concernaient des hommes.

LICHTENSTEIN et TANNENBAUM (Chicago) ont étudié 75 cas de cancer de la vésicule biliaire, observés dans deux hôpitaux, de 1922 à 1938. Parmi les 22 cas sans lithiasé il y avait 13 hommes et 9 femmes seulement. Les hommes qui n'avaient pas de calculs dans leur vésicule étaient un peu plus âgés que ceux qui en avaient. Les femmes avaient à peu près le même âge dans les deux cas.

Quant à la symptomatologie, elle est très fruste. Le plus souvent le tableau clinique est celui d'une cholécystite chronique. Les malades viennent consulter pour des douleurs de l'hypocondre droit sourdes et continues (Obs. I), ou bien pour des douleurs épigastriques et des

troubles digestifs : nausées, vomissements, anoréxie pour la viande et les graisses. (Obs. XX, XXI, XXII).

La tumeur vésiculaire reste souvent profonde et non palpable cliniquement (Obs. I, XX, XXI, XXII). Rarement on rencontre une tuméfaction nette dans l'hypochondre droit (Obs. XVIII).

Le foie déborde souvent le rebord costal de deux ou trois travers de doigt ; parfois il est normal (Obs. XXI).

Quant à l'ictère il a presque constamment les mêmes caractères qu'un ictère néoplasique, mais il n'apparaît que pendant les derniers mois de l'évolution de la maladie.

En somme le diagnostic est très difficile, sinon impossible dans les cas de cancer de la vésicule biliaire sans lithiase.

Quant à l'évolution, elle paraît plus rapide que dans les cas avec lithiase. La malade de notre observation personnelle est morte subitement dans le coma 37 jours après le début clinique de son affection :

PRONOSTIC

Le pronostic est extrêmement sombre. La durée moyenne des cancers de la vésicule biliaire est de 3 à 8 mois environ. Cependant les cancers du fond évoluent plus lentement que ceux du col, leur durée pouvant atteindre alors 3 ou 4 ans.

Ce pronostic est d'autant plus grave que le traitement chirurgical, appliqué lorsque le diagnostic est fait, est déjà trop tardif. Les résultats en sont médiocres. De fait, RIEDEL, qui a enlevé 25 fois la vésicule cancéreuse, n'a aucune survie durable. Au bout de 9 mois au maximum les opérés avaient disparu. Cependant certains auteurs ont enregistré de très bons résultats. THOREL (de Chicago) a pu, sur 11 cas opérés, en présenter 5 guéris, après dix ans. Mais le plus souvent le cancer récidive rapidement. « Tout cancer de la vésicule opéré comme tel récidive dans l'année » (PAPIN).

A ces succès tardifs il faut ajouter une mortalité opératoire assez forte (près de 20 %).

Le traitement doit donc être préventif : les seules pos-

sibilités thérapeutiques efficaces reposent sur l'étiologie lithiasique. Il ne faut pas attendre pour pratiquer la cholécystectomie dans les vieilles cholécystites calculeuses rebelles, et toujours faire l'examen macroscopique et histologique des vésicules enlevées (CHAUFFARD).

Pratiquée ainsi préventivement, l'intervention chirurgicale a des possibilités énormes qui « permettraient presque la suppression du cancer de la vésicule biliaire ».

CONCLUSIONS

De cette étude nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

A) *Etiologiquement* le cancer de la vésicule biliaire est un cancer de l'âge de l'adulte particulièrement fréquent chez la femme. Souvent la lithiasie lui est antérieure et en constitue une cause prédisposante très importante, mais elle n'est ni nécessaire, ni suffisante pour expliquer la transformation néoplasique de la muqueuse vésiculaire, puisque nous avons vu des cas typiques de cancer développé sur une vésicule non calculeuse.

La reproduction expérimentale du cancer par inclusion de calculs dans des vésicules biliaires d'animaux présente un grand intérêt, mais elle demande à être poursuivie et complétée, car elle n'est pas exempte de toute critique.

B) *Macroscopiquement* le néoplasme de la vésicule biliaire se présente sous trois aspects :

- le cancer colloïde,
- le cancer squirrheux,

— le cancer encéphaloïde.

Le premier est le plus fréquent, les deux autres sont plus rares.

C) *Histologiquement* nous pouvons distinguer :

- un « état précancéreux » adénome ;
- le plus souvent un épithélioma qui se présente schématiquement sous trois formes empiétant les unes sur les autres.

1° *Typique*: cylindrique, le plus fréquent.

2° *Métatypique* : pavimenteux stratifié avec globes épidermiques ou spino-cellulaires (25 % des cas d'après OBERLING).

3° *Atypique*: types dit carcinome, rare.

IV) *Cliniquement*, nous croyons que l'on peut envisager 5 grandes formes de cancer de la vésicule biliaire : une forme tumorale, une forme ictérique, une forme dyspeptique, une forme pseudo-lithiasique et une forme latente.

Le tubage duodénal et la cholécystographie complètent utilement l'étude clinique en montrant, le premier, l'absence de bile B, la seconde, l'exclusion de la vésicule biliaire, mais ces deux procédés de diagnostic sont encore à l'étude dans le cancer de la vésicule.

V) Quant au traitement, il ne saurait être que pro-

phylactique: ablation de la vésicule chez les malades atteints de cholécystite chronique, qui maigrissent malgré le traitement médical.

Plus tard, quand la lésion est soupçonnée cliniquement, le stade opératoire est dépassé. L'envahissement précoce des ganglions du hile rend toute tentative d'exérèse dangereuse et inutile: la récurrence dans les semaines qui suivent s'est toujours produite dans les rares cas où elle a été tentée.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- CLERMONT, DOMINGUE (Tobie-Benjamin). — Lymphatiques des voies biliaires. Cancer de la vésicule. (*A. P. et traitement chirurgical*, Toulouse, 1909 (114 p., 4 pl.), Toulouse th. méd., 1908-1909, n° 814.)
- ROUVIÈRE (Roger). — Le cancer de la vésicule biliaire et ses rapports avec la lithiase. (Montpellier 1914, in-8° (62 p.), Montpellier, th. méd., 1914-1915, n° 7.)
- VEAUX (René). — Contribution à l'étude du cancer de la vésicule biliaire, Paris 1922, in-8° (40 p.). (Paris, th. méd., n° 289.)
- PAULUS. — Case of primary carcinoma of gall-bladder métastasis in pouch of Douglas, and in mesentair glands, gall stones. (*Journal Oklahoma Med. Assoc. Muskogee*, 1922, XV, p. 234.)
- JONAS. — Un cas de cancer de la vésicule biliaire. (Scalpel, Bruxelles, 1922, LXXV, p. 1098.)
- RILEY. — Cancer of the gall-bladder with métastasis of the liver and abdominal lymph glands. (*Journ. Oklahoma, Méd. Ass. Muskogee* 1922, XV, p. 200.)
- ECCLES. — A gall-bladder containing two large gall-stones and a carcinoma. (*West London, M. J.*, Londres, 1922, XXVII, p. 90.)

- LEGRY-POLLET. — Cancer de la vésicule biliaire, avec adénopathie biliaire, considérable, sans généralisation hépatique. (*Bull. et Mem. de la Soc. Anat. de Paris*, 1922, XCII, pp. 160-162.)
- CECCARELLI. — Cancro primitivo della cistifellea a struttura epidermica. (*Arch. Ital. di Chir.*, 1923, VII, pp. 405-426.)
- GALENDEZ. — Adénocarcinoma escirroto primitivo de la vésicule biliar. (*Bol. y Trab. de la Soc. de Cir. de Buenos-Ayres*, 1923, VII, pp. 628-632.)
- FINOCHIETTO. — Sobre carcinoma primitivo di la vésicula biliar. (*Bol. y Trab. de la Soc. de Cir. de Buenos-Ayres*, 1924, VIII, pp. 33-37.)
- CEBALLOS. — Epithélioma de la vésicula biliar. (*Bol. y Trabajo de la Soc. de Cir. de Buenos-Ayres*, 1924, VIII, pp. 19-30.)
- GABRI. — Litiasi, biliare cancro della cistifellea. (*Giorn. di Clin. Méd. Parme*, 1922, pp. 536-540.)
- HORSLEY. — Carcinoma of the gall-bladder with transplantation of the cancer to the abdominal wace. (*Clin. et collect. papers* 1922, St. Elisabeth' Hosp. Richmond, 1924, I, pp. 63-68.)
- LUGER (A.). — Zur Symptomatologie des Gallenblasenkarzinoms. (*Med. Klin.*; XXI, n° 28, 2 décembre 1925, p. 1797.)
- SHERRIL (J.-C.). — Carcinome of the gall-bladder., XXXIX, n° 12, décembre 1925, p. 310.
- CHIASSEBINI. — Intervento chirurgico per épithélioma primitivo

- del cistifelle con invasione del lobo di Riedel. (*Arch. Ital. di Chir., Bologna*, 1925, XI, pp. 49-58.)
- GUIBAL. — Contribution à l'étude du cancer de la vésicule biliaire. (Thèse de Nancy, 1925-1926, in-8°, n° 326.)
- BENGOLEA & VELASCO SUAREZ. — Cancer primitivo de la vésicula biliar. (*Bol. y Trab. de la Soc. de Cir.*, II, 139-146, 11 mai 1927; *Semana Medica*, I, 1415, 9 juin 1927.)
- LUGONES. — Adénocarcinoma primitivo de la vésicula biliar. (*Semana Méd. et des Sciences Méd.*, 29 février 1928.)
- LARCHERO IBARZ P. — Cancer de la vésicule biliaire. (*Ann. de la Faculté de Méd. de Montvidéo*, t. XIII, n° 34, mars-avril 1928, pp. 177-194.)
- FORGUE. — Cancer de la vésicule biliaire. (*Arch. de la Soc. des Sciences Méd. de Montpellier*, fasc. VII, juillet 1928; p. 367.)
- ADRIAN JACOB BENGOLEA Y CARLOS VELASCO SUAREZ. — Cancero primitivo de la vésiculo biliar. (*Arch. de los Hosp. de la Soc. de Beneficiencia de la Capital*, n° 111, avril 1929, p. 153.)
- PAPIN (Félix). — Cholécyctite calculeuse et cancer de la vésicule biliaire. (*Journ. Méd. de Bordeaux*, n° 11, 20 avril 1929, p. 315.)
- DURAND. — Cancer de la vésicule biliaire avec empyème géant de la vésicule biliaire. (*Soc. Nat. de Méd. et des Sciences Méd.*, séance du 1^{er} mai 1929.)
- VALLÉE (A.). — Adénopapillome de la vésicule biliaire. (*Le*

Bull. Méd. de Québec, n° 8, août 1929, pp. 302-305.)

FOURESTEY. — Contribution à l'étude du cancer de la vésicule biliaire. (Th. de Bordeaux, 1928-1929.)

SALMON (Albert-René). — Le cancer primitif de la vésicule biliaire. (Th. de Paris, 1930.)

SALMON (Albert-René). — Les tumeurs malignes primitives de la vésicule biliaire. (*Journ. Méd. français*, août 1930, p. 280.)

SALMON (Albert-René). — Le cancer primitif de la vésicule biliaire. (*Revue de Méd.*, Paris, 49, février 1932, pp. 77-89.)

CARNOT (P.). — Les calculo-cancers biliaires. (Clin. Méd. de l'Hôtel-Dieu de Paris (Baillière), 1930.)

LIBERT. — Le tubage duodénal dans les cancers biliaires. (*Le Journ. Méd. français*, août 1930, p. 296.)

PÉTRIDIS (P.). — Deux cas de calculo-cancer de la vésicule biliaire. (*Arch. des Mal. de l'App. Dig.*, 21 juin 1931, pp. 736-745.)

HENIUS. — Carcinome primitif de la vésicule biliaire et kystes rénaux. (*Deutsche Med. Woch.*, 10 juillet 1931, n° 28, p. 1198.)

FINSTERER. — Le carcinome de la vésicule biliaire. (*Med. Klin.*, n° 13, 24 mars 1932, p. 432.)

PAUCHET (Victor). — Cancer de la vésicule biliaire. (*Journ. de Méd. de Paris*, 1^{er} oct. 1932.)

STAR JUDD. — Carcinoma de la vésicule biliaire et des canaux biliaires. (3 sept. 1932, p. 308, *Surg. Gyn. and*

- Obst.*, 54, *East Eric Street Chicago*, t. LV, *Presse Méd.*, 9 oct. 1932.)
- SHELLEY ROSS. — Cancer primitif de la vésicule biliaire d'après 19 cas. (*Arch. of Surg. Chicago*, vol. XXV, n° 1, juillet 1932.)
- POLLET. — Le cancer primitif de la vésicule biliaire. (*Gaz. des Hôpit.*, Paris 1932, XCV, pp. 917-923.)
- AUCHE & LAPORTE. — Sur deux cas de cancer de la vésicule biliaire. (*Soc. Anat. de Bordeaux*, séance du 12 décembre 1932, in *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 10 février 1933.)
- ISRAEL-JACOB. — Cancer vésiculaire latent au cours de la lithiase biliaire. (*Soc. de Méd. du Bas-Rhin*, 24 juin 1933, *Strasbourg Méd.*, n° 29, 15 oct. 1933.)
- BICHELER. — Le cancer de la vésicule biliaire. (*Le Bull. Méd.*, n° 46, 18 nov. 1933.)
- SPITZENBERGER. — Diagnostic du carcinome végétant de la vésicule biliaire par la Roëntgengraphie. (*Wien Klin. Woch.*, n° 47, 27 nov. 1933.)
- D. DEL VALLE, E. S. GARRE & A. MARANO. — Le cancer primitif de la vésicule biliaire. (*La Semana Médica*, an. XL, n° 2067, 24 août 1933, pp. 522-525 in *Journal de Chirurgie*, n° 3, sept. 34, p. 486.)
- FARNARIER (G.). — Cancer de la vésicule biliaire avec métastases cholédociennes. (Comm. Méd. des Bouches-du-Rhône, séance du 19 janv. 1934, in *Marseille Méd.*, n° 8, 16 mars 1934.)
- LANGERON & DANES. — Le cancer primitif de la vésicule biliaire (Sté Méd. et Anatomique de Lille,

séance du 12 janvier 1937 in *Journ. des Sciences méd. de Lille*, n° 8, 21-2-1937.)

LANGERON & DANES. — Le cancer primitif de la vésicule biliaire (à propos de 5 obs. personnelles). (*Journ. des Sciences Méd. de Lille*, n° 9, 28-2-1937.)

DOTT. PIETRO PEDERZOLI, AINTO. — Carcinoma primitivo della cistifellea. (*Minerva Médica*, 29 sept. 1938, XVI, pp. 311-314.)

L.-A. HOEHBERG & KAGUT. — Primary carcinoma of gallbladder. (*Am. J. Surg.* 43: 746-753, march. 1939.)

LIEBOWITZ (H.-R.). — Gall-bladder primary cancer. (*Am. J. Digest Dis.* 6: 381-387, aug. 1939.)

MIZUTANI (T.). — Ein Fall von primären Gallen blasenkrebs. (*Nagasaki Igakkai Zasshi* 17: 1665, 15-7-1939.)

PAUCHARD (Louis). — Contribution à l'étude des formes anormales du cancer primitif de la vésicule biliaire. (Montceau-les-Mines, Imprimerie ouvrière, 1939, in-8°, 25 pp. (Lyon th. méd. 1939-1940, n° 5.)

H. — Cancer primitivo da vésicula biliar (Hospital, Rio de Janeiro, 18: 47-54, july 1940.)

F. M. LICHTENSTEIN & W. TANNENBAUM (Chicago). — Carcinoma of the gallbladder: a study of seventy-five cases. (*Annals of Surgery*, vol. 111, n° 3, mars 1940, pp. 411-415.)

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Observations	13
Etiologie	48
Pathogénie	51
Anatomie-pathologique	55
Formes cliniques	64
Complications	76
Diagnostic	78
Cas sans lithiase	85
Pronostic	87
Conclusions	89
Bibliographie	92

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S
